

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

Departamento de Estomatología III



TESIS DOCTORAL

**Manejo de las complicaciones orales por tratamiento radioterápico:
ensayo clínico aleatorizado y análisis crítico**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Isabel Lanzós Hernández

Directores

David Herrera González
Mariano Sanz Alonso

Madrid, 2016

MANEJO DE LAS COMPLICACIONES ORALES POR TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO: ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO Y ANÁLISIS CRÍTICO



MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Isabel Lanzós Hernández

Tesis Doctoral dirigida por:

Prof. Dr. D. David Herrera González

Prof. Dr. D. Mariano Sanz Alonso



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA III



Universidad Complutense de Madrid.
Facultad de Odontología.
Departamento de Estomatología III



MANEJO DE LAS COMPLICACIONES ORALES POR TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO: ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO Y ANÁLISIS CRÍTICO

Isabel Lanzós Hernández

Tesis Doctoral

Dirigida por: Prof. Dr. D. David Herrera González
Prof. Dr. D. Mariano Sanz Alonso

A mis padres, Carmen y Eduardo

AGRADECIMIENTOS

Quisiera mostrar mi gratitud por la ayuda recibida a todas las personas que han participado directa o indirectamente en este trabajo.

En primer lugar, me gustaría dar las gracias de manera especial y sincera a mis directores de tesis:

Prof. Dr. David Herrera, persona a la que admiro por su dedicación a la enseñanza y por su asombrosa capacidad de trabajo. Quisiera agradecerle que me haya aceptado para realizar esta Tesis Doctoral bajo su dirección. Sus conocimientos, su rigor académico, su persistencia y disponibilidad han sido fundamentales durante de mi formación. Quisiera agradecerle su confianza en mí, paciencia, su comprensión, su apoyo y su tiempo. Se lo agradezco de corazón.

Prof. Dr. Mariano Sanz, quien a través de su conocimiento y dedicación me proporcionó las herramientas para prepararme al mundo profesional y que ha marcado un importante precedente en mi formación.

A ambos les debo toda mi gratitud por su paciencia y consideración.

Quiero también agradecer a todos los profesores que han contribuido en mi formación durante todos estos años, en especial a:

Dr. Ion Zabalegui, por su constante apoyo tanto dentro como fuera del Master de Periodoncia, por su afán en enseñarme todo lo que sabe, por su disposición y entrega. Él me enseñó todo lo que hoy aplico en mi carrera profesional.

Dr. Antonio Bujaldón, por contribuir en mi formación durante los años en el Master de Periodoncia, por su impulso en el ámbito laboral y sobre todo su amistad.

Prof. Dra. Isabel Santa Cruz, por enseñarme, aconsejarme y acogerme en el Master de Periodoncia. Por todo su cariño y amistad.

Prof. Dr. Antonio Bascones, quisiera agradecerle su aportación en mi formación profesional y su respaldo durante los años en el Master de Periodoncia.

Dra. Carmen Peña, por su contribución para llevar a cabo esta investigación en el Hospital 12 de Octubre.

A todos los miembros del Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario 12 Octubre, en especial a los Técnicos de Radioterapia que siempre están animando a los pacientes y dándoles todo su cariño.

A todos los pacientes que han formado parte de este estudio clínico ya que gracias a su generosidad y altruismo tenemos un mayor conocimiento científico.

Itziar González y Ana O'Connor por toda su ayuda prestada en el Laboratorio de Microbiológica. Han sido parte fundamental en el desarrollo de esta investigación.

A mi gran amiga Alicia Herrero, por los años compartidos durante la carrera y durante la realización del Master de Periodoncia, por su disponibilidad para ayudarme y porque siempre me demuestra que está ahí.

A Sagrario Santos, por haber iniciado este tema de investigación conmigo. Gracias por ayudarme y aconsejarme.

A mis amigas Isabel y Lara, a las que adoro y con las que siempre se puede contar, quiero agradecerles la oportunidad de ser parte de sus vidas, por estar a mi lado.

A mis padres, Eduardo y Carmen, ellos son mi verdadero apoyo. Quiero darles las gracias por su amor, trabajo, esfuerzo y sacrificio durante tantos años, por darme siempre valiosos consejos, por enseñarme a levantarme y no rendirme jamás. Porque sin su estímulo nunca habría sido capaz de alcanzar esta meta.

A mi marido, Jorge, agradecerle su apoyo en todo momento, por preocuparse de mi, por saber como poner siempre una sonrisa en mi cara y sobre todo por enseñarme a ser feliz.

Todas las personas aquí citadas han colaborado en la realización de esta Tesis. Cada página está dedicada a vosotros.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. RESUMEN.....	1
2. INTRODUCCIÓN.....	3
2.1 CÁNCER.....	3
2.2 CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO.....	4
2.3 TRATAMIENTO ONCOLÓGICO.....	8
2.4 COMPLICACIONES ORALES DEL TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO.....	14
2.4.1 Mucositis oral.....	16
2.4.2 Disfagia.....	23
2.4.3 Disgeusia.....	24
2.4.4 Xerostomía.....	25
2.4.5 Caries dental.....	29
2.4.6 Trismus.....	30
2.4.7 Infecciones.....	32
2.4.8 Osteoradionecrosis (ORN).....	34
3. JUSTIFICACIÓN.....	37
4. HIPÓTESIS.....	39
5. OBJETIVOS.....	41
6. MATERIAL Y MÉTODO. RESULTADOS.....	43
6.1 ESTUDIO 1.....	47
6.2 ESTUDIO 2.....	59
6.3 ESTUDIO 3.....	71
7. DISCUSIÓN.....	83
7.1 ESTUDIO 1. MUCOSITIS EN PACIENTES IRRADIADOS: EFECTOS DE UN ENJUAGUE ANTISÉPTICO.....	84
7.2 ESTUDIO 2. EFECTOS MICROBIOLÓGICOS DE UN ENJUAGUE ANTISÉPTICO EN PACIENTES CON CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO BAJO TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO.....	89
7.3 ESTUDIO 3. EVALUACIÓN CRÍTICA DE LOS PROTOCOLOS DE CUIDADOS ORALES EN PACIENTES CON TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO EN DIFERENTES HOSPITALES UNIVERSITARIOS DE LA COMUNIDAD DE MADRID.....	96
8. CONCLUSIONES.....	103
9. REFERENCIAS.....	105
10. ANEXO.....	117
11. RESUMEN EN INGLÉS.....	121
MANAGEMENT OF ORAL COMPLICATIONS FOLLOWING RADIOTHERAPY: RANDOMIZED CLINICAL TRIAL AND CRITICAL ANALYSIS.....	121

PREFACIO

La tesis doctoral está basada en los tres estudios siguientes:

- **Estudio 1.** *Lanzós I, Herrera D, Santos S, O'Connor A, Peña C, Lanzós E, Sanz M. Mucositis in irradiated cancer patients: Effects of an antiseptic mouthrinse. Medicina Oral Patología Oral Cirugía Bucal 2010 Sep 1; 15(5): e732-8.*
- **Estudio 2.** *Lanzós I, Herrera D, Santos S, O'Connor A, Peña C, Lanzós E, Sanz M. Microbiological effects of an antiseptic mouthrinse in irradiated cancer patients. Medicina Oral Patología Oral Cirugía Bucal 2011 Nov 1; 16(7): e1036-42.*
- **Estudio 3.** *Lanzós I, Herrera D, Lanzós E, Sanz M. A critical assessment of oral care protocols for patients under radiation therapy in the regional university hospital network of Madrid (Spain). Journal of Clinical and Experimental Dentistry 2015. Aceptado para su publicación.*

1. RESUMEN

Introducción. Los principales tratamientos para el cáncer de cabeza y cuello son la cirugía, la radioterapia (RT) y la quimioterapia. Estos tratamientos son eficaces para erradicar el tumor aunque también generan un impacto negativo en las estructuras normales que lo rodean.

La mucositis oral es una de las complicaciones del tratamiento oncológico más significativa.

En muchas de las intervenciones analizadas para tratar la mucositis, la calidad varía y en ocasiones los resultados son contradictorios. La clorhexidina (CHX) es el antimicrobiano más estudiado y eficaz, su empleo puede contribuir a reducir el impacto de la microflora oral y prevenir las infecciones.

Objetivos. 1) Valorar los efectos clínicos (Estudio 1) y microbiológicos (Estudio 2) de un colutorio para enjuague con CHX al 0,12% y con cloruro de cetilpiridinio (CPC) al 0,05%, formulado sin alcohol, en la prevención de las complicaciones orales asociadas al tratamiento RT en pacientes con cáncer de cabeza y cuello. 2) Evaluar los protocolos de cuidados orales recomendados en diferentes hospitales de la Comunidad de Madrid, y proporcionar recomendaciones con rigor científico (Estudio 3).

Material y Métodos. Para los estudios 1 y 2, se realizó un ensayo clínico aleatorizado en el que se evaluaron 36 pacientes y se les asignó uno de los dos tratamientos (colutorio test o placebo). Se evaluaron las variables clínicas (mucositis, índice de placa e índice gingival, flujo salival estimulado y pH salival) y microbiológicas (detección de *Candida* spp. en muestras de lengua y mucosa bucal; cantidad total de bacterias e identificación de patógenos periodontales, mediante cultivo).

Para el estudio 3, se solicitó responder a un cuestionario sobre los cuidados orales administrados por el Servicio de Oncología Radioterápica a nueve Hospitales Universitarios de la Comunidad de Madrid. Posteriormente, se realizó una búsqueda electrónica con el fin de identificar los artículos con mayor rigor

científico sobre las medidas para el control de las complicaciones orales radio-inducidas.

Resultados. Estudio 1: A nivel clínico, la presencia y severidad de la mucositis se incrementó en ambos grupos, sin mostrar diferencias significativas entre ellos. No obstante, a las 2 semanas, se observó que el incremento medio en el grupo placebo (1,81) fue mayor que en grupo test (1,20). El flujo salival estimulado, entre las 2-4 semanas, disminuyó de forma adicional en el grupo test, evidenciando diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,02$), aunque el pH se mantuvo menos ácido mostrando también diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,003$).

Estudio 2: A nivel microbiológico se observó una reducción en la detección de *Candida* spp. en las muestras de mucosa del grupo test, desde basal a las 4 semanas ($p = 0,05$) y, desde las 2 a las 4 semanas ($p = 0,09$) mostrando una tendencia hacia la significación estadística. En ambos grupos la cantidad total de bacterias disminuyó sin mostrar diferencias significativas. El grupo test mostró una disminución estadísticamente significativa en la frecuencia de detección de *P. gingivalis* ($p=0,023$), *P. intermedia* ($p=0,023$), *C. rectus* ($p=0,031$) y *E. corrodens* ($p=0,034$).

Estudio 3: Ocho, de los nueve Hospitales, respondieron al cuestionario solicitado. Las recomendaciones fueron analizadas con el fin de identificar su evidencia científica mediante búsqueda informática en *Medline* y *Cochrane Database*.

Conclusiones. Los resultados extraídos del empleo del colutorio evaluado, sugieren beneficios en ciertos parámetros clínicos y microbiológicos (Estudios 1 y 2). Los resultados del Estudio 3 muestran que las recomendaciones administradas por los Hospitales fueron diversas y algunas con poco rigor científico. La evidencia científica sugiere la necesidad de realizar una evaluación multidisciplinar y proporcionar un adecuado apoyo antes, durante y después del tratamiento RT, aplicando las medidas más apropiadas a cada complicación que pueda surgir.

Palabras clave. Cáncer de cabeza y cuello, radioterapia, efectos adversos, cuidados orales, mucositis, clorhexidina, cloruro de cetilpiridinio, colutorio.

2. INTRODUCCIÓN

2.1 CÁNCER

El término cáncer engloba un grupo numeroso de enfermedades que se caracterizan por la proliferación incontrolada de células neoplásicas. En la mayoría de los casos, estas son inmaduras y/o aberrantes y en muchos casos con falta de funcionalidad (Oñate et al., 2013).

Mientras las células normales se dividen y mueren durante un periodo de tiempo programado, la célula cancerosa “olvida” la capacidad para morir y se divide casi sin límite. Tal proliferación en el número de células llega a formar unas masas, denominadas *tumores* o *neoplasias*, que en su expansión destruyen y sustituyen a los tejidos normales (Stewart y Wild, 2014).

Las células se transforman en células cancerosas debido a mutaciones en el ADN (ácido desoxirribonucleico). El ADN se encuentra en cada célula y dirige todas sus actividades. En una célula normal, cuando se altera el ADN, la célula repara la alteración o muere. Por el contrario, en las células cancerosas el ADN alterado no se regenera, y la célula no muere como debería. En lugar de esto, la célula persiste en mantener una constante división cuyas células tendrán el mismo ADN dañado que la originaría (Stewart y Wild, 2014; Oñate et al., 2013).

No todos los tumores son *malignos*. Hay tumores que crecen a un ritmo lento, que no se diseminan ni infiltran los tejidos los vecinos y se los considera *benignos* (De la Torre et al., 2008).

Según datos del Instituto de Salud Carlos III, en el año 2007 el cáncer ocasionó 100.000 muertes y fue la primera causa de mortalidad en nuestro país. La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) estima que en el año 2015 se diagnosticarán 220.000 casos nuevos en España.

Afortunadamente, el riesgo de mortalidad por cáncer ha ido disminuyendo de

forma considerable en los últimos 20 años. En general, entorno a un 50% de los enfermos diagnosticados de cáncer en España viven más de 5 años, y aquellos que al diagnóstico padecen cáncer avanzado pueden tener supervivencias mucho más cortas (Carabanes et al., 2010). En todo caso, el comportamiento, pronóstico y tratamiento de los diversos tipos de cáncer, incluso dentro de las distintas fases evolutivas de un mismo tumor, son muy diferentes (De la Torre et al., 2008).

2.2 CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

El cáncer de cabeza y cuello es uno de los cánceres más comunes en todo el mundo, con cerca de 600.000 casos nuevos y 300.000 muertes mundiales cada año (Ray-Chaudhuri et al., 2013; Wyss et al., 2013). Bajo el término de cáncer de cabeza y cuello se incluye a un grupo de neoplasias localizadas en:

- Cavidad oral (mucosa de los labios, suelo de la boca, lengua, mucosa yugal, encía, paladar duro y trigono retromolar).
- Faringe.
- Laringe.
- Senos paranasales y cavidad nasal.
- Glándulas salivales (Wyss et al., 2013; Instituto Nacional del Cáncer, 2015; Huang y O'Sullivan, 2013).

El cáncer de la cavidad oral es el sexto cáncer más frecuente en el mundo y representa aproximadamente el 4% de todos los tipos de cáncer. El cáncer oral es un problema de salud importante a nivel mundial, su incidencia ha aumentado y su presentación en un estadio tardío es frecuente (Brocklehurst et al., 2013). En los estudios epidemiológicos, el término “cáncer oral” a veces es utilizado para connotar el cáncer de la cavidad oral y el cáncer orofaríngeo, sin embargo, tienen una etiología clínicamente diferente, generalmente se diagnostican en estadios diferentes, y se tratan de forma diferente (De Felice et al., 2014). Los pacientes con cáncer de cavidad bucal presentan en general una etapa inicial de la enfermedad y el tratamiento primario es la cirugía, la radioterapia (RT) o ambas. Sin embargo, es probable que el cáncer orofaríngeo esté avanzado en el momento del diagnóstico y el tratamiento primario tiene mayor probabilidad de ser RT o quimiorradiación

(Glenny et al., 2010). El porcentaje bruto más alto de cáncer oral a nivel mundial se encuentra en Malasia, Hungría, Francia, Sri Lanka y Croacia (Johnson et al., 2011).

Hay pruebas significativas de que el consumo de tabaco, el consumo de alcohol y el hábito de mascar betel son los principales factores de riesgo en la etiología del cáncer de la cavidad bucal (Glenny et al., 2010; Wyss et al., 2013). La radiación ultravioleta es también relevante en el cáncer de labio, y los llamados factores dentales juegan un papel importante (la mala higiene oral y, el trauma crónico de una prótesis mal ajustada) (Johnson et al., 2011; Warnakulasuriya, 2011). Hay una incidencia mayor de cáncer oral en los hombres mayores de 50 años y entre grupos socioeconómicos bajos. Sin embargo, la proporción de hombres y mujeres ha descendido de aproximadamente 5:1 en los años sesenta a menos de 2:1 en 2002 (Ray-Chaudhuri et al., 2013). Otra tendencia reciente es la mayor incidencia de cáncer de la cavidad bucal y orofaríngeo en adultos más jóvenes en la Unión Europea y los Estados Unidos, en individuos que no presentan los factores de riesgo tradicionales (tabaco, alcohol), por lo que se sospecha que otros factores como una dieta pobre en frutas y vegetales o posible predisposición hereditaria. La infección oral por el virus del papiloma humano (VPH) está asociada firmemente con el desarrollo de cáncer orofaríngeo, en el cual se encuentra infección por el VPH entre el 40-60% de los pacientes y se cree que el VPH se asocia con la mayor incidencia de este tipo de cáncer (De Felice et al., 2014; Martín-Hernán et al., 2013; Warnakulasuriya, 2011).

El cáncer más habitual de la cavidad bucal es el carcinoma de células escamosas, representando el 90% de las lesiones malignas (Carreras-Torras y Gay-Escoda, 2015). El 10% restante es predominantemente el carcinoma adenoquístico (De Felice et al., 2014). El carcinoma de células escamosas proviene del epitelio de revestimiento de la cavidad oral (Wyss et al., 2013; Ratko et al., 2014; Sloan, 2011). Las localizaciones más frecuentes son: lengua, labios y suelo boca.

A menudo es asintomático y se detecta por un cuidadoso y sistemático examen de la mucosa. La presentación clásica del carcinoma de células escamosas es como un bulto o úlcera con los márgenes elevados que está presente durante varias

semanas (Shaw et al., 2011). Todos aquellos pacientes que experimenten dificultades para deglutir, masticar o mover la mandíbula o lengua, así como dolor o entumecimiento de labios, lengua u otra zona de la cavidad oral se les debería hacer un examen (Sloan, 2011).

Aunque se han desarrollado numerosos métodos clínicos y de laboratorio, el pilar para el diagnóstico de cáncer o lesiones orales potencialmente malignas es el examen histológico (Macey et al., 2015; Carreras-Torras y Gay-Escoda, 2015). Sin embargo, puede estar limitado en tumores incipientes y lesiones potencialmente malignas, que presentan una morfología diferente por lo que deben ser siempre biopsiados (Thakker y Hunter, 2011).

Los tumores son clasificados mediante el sistema TNM (*Tumor-Adenopatías-Metástasis*). Es el sistema de estadificación más empleado para describir la extensión del cáncer de cavidad oral y fue descrito por Pierre Denoix en los años 1940. La Unión Internacional contra el Cáncer (UICC) adaptó el método y lo publicó en 1968 para 23 localizaciones corporales. La última edición fue publicada en 2010 por la UICC y la AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) (Tabla 1):

T-TUMOR PRIMARIO	N- ADENOPATIAS REGIONALES	METASTASIS A DISTANCIA
T_x: Datos insuficientes para evaluar el tumor primario	N_x: Los ganglios linfáticos regionales no pueden evaluarse	M₀: sin evidencia de metástasis a distancia
T₀: No evidencia de tumor primario	N₀: No hay evidencia de metástasis ganglionares regionales	M₁: Presencia de metástasis a distancia
T_{is}: Carcinoma in situ	N₁: Metástasis en un ganglio ipsilateral de 3 cm o menos de diámetro mayor	
T₁: Tumor de 2 cm o menos en su diámetro mayor	N₂: Metástasis en un ganglio ipsilateral de más de 3 cm pero menos de 6 de diámetro mayor, ó en múltiples ganglios ipsilaterales ninguno mayor de 6 cm o en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno mayor de 6 cm	
T₂: Tumor de 2 a 4 cm de diámetro mayor	N_{2a}: Metástasis en un ganglio ipsilateral entre 3 y 6 cm de diámetro mayor	
T₃: Tumor mayor de 4 cm de diámetro mayor	N_{2b}: Metástasis ganglionar múltiple ipsilateral ninguna mayor de 6 cm	
T_{4a}: Enfermedad local moderadamente avanzada. Tumor invade a través del hueso cortical, los músculos de la lengua (Geniogloso, hipogloso, palatogloso, estilogloso), seno maxilar o piel de la cara.	N_{2c}: Metástasis ganglionar bilateral o contralateral ninguna mayor de 6 cm	
T_{4b}: Enfermedad local muy avanzada. Tumor invade el espacio masticatorio, pterigoideo o base del cráneo o arteria carótida interna.	N₃: Metástasis ganglionar de más de 6 cm de diámetro mayor.	

Tabla 1. Sistema de Clasificación TNM para la cavidad oral (tomado de O'Sullivan et al. 2015).

Una vez que se asignan las categorías T, N y M, se combina esta información mediante un proceso llamado “agrupación por estadios”, a fin de asignar una etapa en particular de 0, I, II, III o IV. Los estadios, del I al IV, se correlacionan con el pronóstico (Tabla 2).

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T3	N0	M0
	T1-T3	N1	M0
Estadio IVa	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1-T4a	N2	M0
Estadio IVb	Cualquier T	N3	M0
	T4b	Cualquier N	M0
Estadio IVc	Cualquier T	Cualquier N	M1

Tabla 2. Estadiaje de los tumores orales (tomado de O'Sullivan et al. 2015).

A pesar de los adelantos técnicos en el tratamiento del cáncer oral, este se asocia aún a una mortalidad significativa, con una supervivencia a cinco años de alrededor del 50% en términos generales (Glenny et al., 2010; Carreras-Torras y Gay Escoda, 2015; Huang y O'Sullivan, 2013).

El diagnóstico precoz y el tratamiento correcto van a ser los factores pronóstico más importantes. El plan de tratamiento para cada paciente depende de un diversos de factores, tales como la localización exacta del tumor, el estadio, la anatomía patológica, grado de diferenciación, la edad y la salud general de la persona (Caribé-Gomes et al., 2003).

2.3 TRATAMIENTO ONCOLÓGICO

El tratamiento para el cáncer de cabeza y cuello puede incluir cirugía, radioterapia (RT), quimioterapia (QT) o una combinación de estos tratamientos. El objetivo es proporcionar los mejores resultados funcionales con el mínimo riesgo de complicaciones graves (Instituto Nacional Cáncer, 2015; Huang y O'Sullivan, 2013; Escoda-Francolí et al., 2011; Glenny et al., 2010; Ratko et al., 2014).

La radioterapia (RT) es la administración de una energía, primaria o secundariamente ionizante, con el objetivo de destruir las células cancerosas. La RT actúa mediante el daño directo e indirecto (a través de radicales libres) al ADN produciendo lesiones letales o definitivas, y subletales estas últimas susceptibles de reparación. Su efecto alcanza todas las células, siendo mayor su eficacia en la población tumoral. Sin embargo, las poblaciones de renovación, con alta capacidad de proliferación se verán afectadas por la radiación terapéutica (pelo, glándulas salivales, mucosa, etc.) (Huber y Terezhalmay, 2003; Glenny et al., 2010). La dosis de radiación se expresa como la energía absorbida por el tejido irradiado. La unidad de la dosis absorbida es el Gray ($Gy = 1 J/Kg$) (Huber y Terezhalmay, 2003). La RT es un componente vital del tratamiento, ofrecida a cerca del 75% de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello, ya sea con intención curativa o paliativa.

Hay dos tipos de RT que se usan habitualmente para tratar el cáncer de cabeza y cuello:

1) RT externa: Las radiaciones son generadas y emitidas por aceleradores de partículas capaces de realizar tratamientos de muy alta precisión, denominada en general RT *Conformada*.

2) RT interna: Emplea isótopos radioactivos, el más utilizado es Iridio¹⁹², cuya aplicación se realiza en dos fases:

a) Quirúrgica: Mediante la implantación del material de soporte que cubre el tumor o lecho de cirugía, así como un margen requerido de seguridad;

b) Radioactiva: Mediante dispositivos computarizados que permiten la eyección de la fuente radiante, en condiciones de completa seguridad y protección. Este proceder constituye la moderna y actual *Braquiterapia* o *Curieterapia* (Glenny et al., 2010).

Por RT *conformada* entendemos aquella modalidad en la que diferentes haces de radiación “modelados” cubren el volumen tumoral, el tejido marginal e incluso áreas ganglionares. Existen diferentes modalidades de RT *conformada* (Ratko et al., 2014):

- RT *conformada* 3D: La localización anatómica de interés, con el paciente debidamente inmovilizado, se obtiene mediante las imágenes de Tomografía Axial Computarizada (TAC), Tomografía por Emisión de Positrones y TAC (PET-TAC), Resonancia Nuclear Magnética (RM), Ecografía (E) y sus fusiones. La información obtenida permite realizar la planificación terapéutica y dosimetría y, en razón a su secuenciación posicional en la unidad de tratamiento, la terapéutica mediante diversos haces de radiación que cubren tumor, márgenes de seguridad y áreas de diseminación local.
- RT de intensidad modulada (IMRT): A diferencia con la anterior modalidad, cada uno de los campos de irradiación es segmentado en otros múltiples lo que permite limitar o incluso evitar dosis alguna en órganos y tejidos limitantes de dosis y, acentuar la misma en volumen, tumor y/o márgenes.

Puede ejecutarse con el fraccionamiento clásico, hiperfraccionado o acelerado.

- RT *corformacional Estereotáctica*: Conserva la filosofía de las anteriores opciones, si bien se diferencia por garantizar una inmovilización excepcional y reproductibilidad submilimétrica. En general se reducen el número de fracciones y se emplea para el tratamiento de volúmenes de irradiación pequeños o indicaciones de incremento de dosis a volumen limitado.
- RT Intraoperatoria (RIO): Ocasionalmente empleada durante el propio acto quirúrgico, como complemento en aumento y garantía de los márgenes quirúrgicos.
- RT con Hadrones: Actualmente su empleo es excepcional. Permite liberar dosis conformadas, adaptadas al volumen seleccionado, mediante diversos haces de energías seleccionadas desiguales, en virtud de la suma de los diferentes picos de Bragg (Ratko et al., 2014).

La optimización del tratamiento ionizante con radioterapia externa para conseguir la curación del paciente, obliga a establecer un especial y delicado equilibrio entre la dosis tumor y la toxicidad asociada (Huber y Terezhalmy, 2003; Rakto et al., 2014).

La RT para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello se ha administrado convencionalmente como dosis diarias únicas de 1,8 a 2,0 Gy/día, cinco días por semana, hasta alcanzar a una dosis total de 66 a 70 Gy durante seis a siete semanas. Este método de división de la dosis total o de fraccionamiento, se ha modificado con el transcurso de los años. Existen dos modalidades principales de fraccionamiento modificado, el hiperfraccionamiento y el fraccionamiento acelerado.

- El hiperfraccionamiento emplea dos o más fracciones diarias a dosis reducidas durante un periodo de tiempo similar al del fraccionamiento convencional para administrar una dosis total mayor. Habitualmente

emplea dosis diarias de 1,1 a 1,2 Gy por fracción, hasta alcanzar una dosis total de 74 a 80 Gy.

- El fraccionamiento acelerado alcanza una dosis totales similar al tratamiento convencional, pero aumenta la dosis/día y disminuye el número de fracciones, consiguiendo una reducción en el tiempo de tratamiento (Huber y Terezhalmy, 2003).

La RT con fraccionamiento modificado se asocia con una mejoría en la supervivencia general y el control locorregional en pacientes con cáncer de cavidad bucal y orofaríngeo (cuando se compara con la RT convencional, no se ha comparado de forma directa con la quimiorradioterapia). El beneficio puede ser mayor con regímenes hiperfraccionados en lugar de regímenes acelerados (Glenny et al., 2010; Baujat et al., 2010).

La RT externa con o sin quimioterapia se utiliza generalmente en tres situaciones:

- a) Adyuvante a la cirugía primaria para mejorar el control locorregional en casos con hallazgos patológicos desfavorables.
- b) Como tratamiento primario en específicas situaciones y contraindicación médica.
- c) Como tratamiento de rescate en enfermedades persistentes o recurrentes.

La braquiterapia puede considerarse como una modalidad exclusiva para tumores primarios seleccionados respecto al tamaño, localización y pronóstico. También tiene un papel como adyuvante a la cirugía en los casos de márgenes de resección del tumor afectados patológicamente, al igual que la RT externa asociada o no a la quimioterapia postoperatoria. La braquiterapia puede ser particularmente útil en los casos de reirradiación por persistencia o recurrencia de enfermedad o por la aparición de un segundo tumor primario dentro del campo de radiación anterior. Los agentes biológicos dirigidos al receptor del factor de crecimiento epitelial, como Cetuximab® (LMG Pharma, Nashville EE.UU.), han surgido como una modalidad potencial en combinación con RT o QT y actualmente están siendo evaluados en ensayos clínicos (Huang y O'Sullivan, 2013).

En la Tabla 3 y en la Figura 1 se presenta un resumen del papel de la RT/QT en el cáncer de cavidad oral.

	RADIOTERAPIA EXTERNA	QUIMIOTERAPIA	BRAQUITERAPIA
Tratamiento Primario	<p>Enfermedad inicial o en caso de contraindicación médica a la cirugía.</p> <p>Enfermedad inicial cuando las posibles consecuencias de la cirugía son una preocupación, especialmente en cáncer de labio con afectación de la comisura.</p> <p>Enfermedad avanzada no resecable, normalmente asociada con QT.</p> <p>Enfermedad avanzada en pacientes que no toleran la cirugía debido a su mal estado funcional o comorbilidades.</p>	Enfermedad avanzada o no resecable, asociada a RT.	Tumores iniciales y superficiales bien definidos localizados a mas de 5mm de la mandíbula
Tratamiento Adyuvante	<p>Características patológicas desfavorables</p> <p>Asociada a QT para márgenes de resección positivos</p>	Asociada a RT para márgenes de resección positivos o extensión extracapsular.	<p>Braquiterapia aislada para márgenes resección positivos.</p> <p>Asociada a RT externa para aumentar dosis de RT en zonas de alto riesgo.</p>
Tratamiento de Rescate	<p>Tratamiento adyuvante después de cirugía de rescate.</p> <p>Modalidad de tratamiento primaria, normalmente asociado a QT si no son factibles más cirugías .</p>	Asociada a RT.	<p>Especialmente útil en re-irradiación :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Persistencia o recidiva de la enfermedad después de la RT. - Segundo cáncer primario dentro del campo de irradiación previo

Tabla 3. Resumen del papel de la RT y QT en el cáncer de cavidad oral (tomado de Huang y O'Sullivan, 2013).
Abreviaturas, QT: quimioterapia; RT: radioterapia.

Carcinoma de células escamosas en cavidad oral

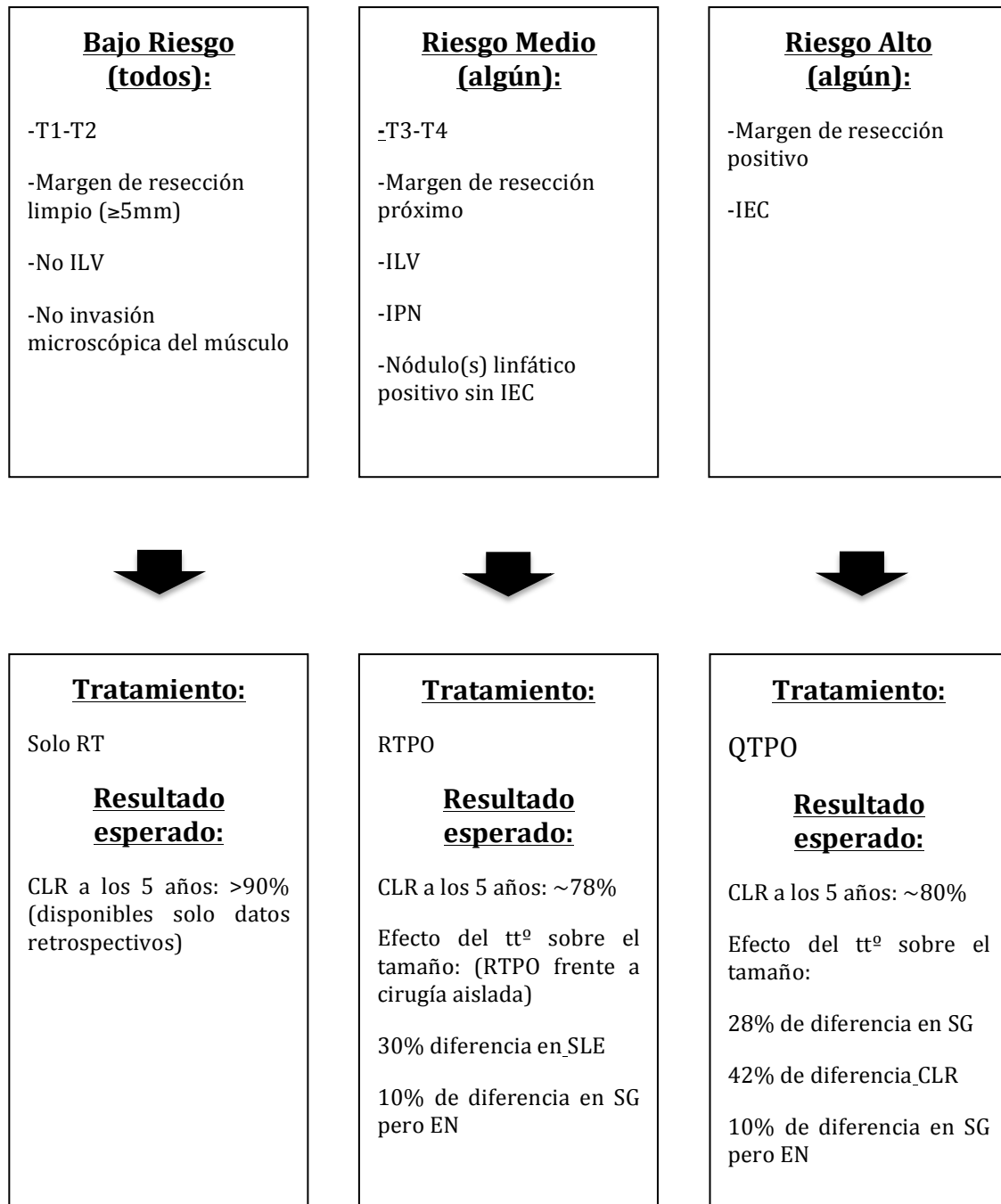


Figura 1. Resumen de la Clasificación de riesgo y el papel de la RT +/- QT postoperatorias. Abreviaturas: ILV: invasión linfovascular; IPN: invasión perineural; RTPO: radioterapia postoperatoria; QTPO: quimioterapia postoperatoria; CLR: control locorregional; SLE: supervivencia libre de enfermedad; SG: supervivencia global; EN: estadísticamente no significativo (tomado de Huang y O'Sullivan, 2013).

A pesar de estos tratamientos, el pronóstico de los pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado sigue siendo malo, con tasas de supervivencia a los cinco años de un 30% a un 35% (Baujat et al., 2010). Además, el manejo del cáncer implica generalmente efectos tóxicos en las células sanas y esto puede dar lugar a serias complicaciones orales (Escoda-Francolí et al., 2011; Glenny et al., 2010).

2.4 COMPLICACIONES ORALES DEL TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

Múltiples factores pueden contribuir al desarrollo de los efectos secundarios como la localización del tumor, la modalidad del tratamiento (quirúrgico, RT o QT), la higiene oral del paciente (De Felice et al., 2014; Glenny et al., 2010). Estos efectos secundarios suponen un desafío para los diferentes profesionales sanitarios porque implican a estructuras que son críticas para las funciones normales (masticar, tragar y hablar), además de afectarles también desde un punto de vista psicológico (Glenny et al., 2010; Brennan et al., 2010).

Las complicaciones orales de la RT se han clasificado desde el punto de vista de evolución, en reversibles e irreversibles y, según la cronología, en inmediatas, a medio plazo y a largo plazo (Oñate et al., 2013).

A) INMEDIATAS:

- Mucositis
- Disgeusia
- Glosodinia
- Hiposialia y xerostomía

B) A MEDIO PLAZO:

- Caries
- Trismus
- Disfagia
- Necrosis mucosa
-

C) A LARGO PLAZO:

- Osteorradionecrosis (ORN)
- Alteraciones en el desarrollo del germen dental: agenesias, alteraciones coronarias, alteraciones radiculares

Posteriormente, se clasificaron los efectos secundarios o complicaciones orales como agudas o tardías (Turner et al., 2013):

- Los efectos secundarios *agudos* normalmente se producen como resultado de la toxicidad directa del tratamiento (cirugía, RT o QT), persisten durante toda la duración del tratamiento pero gradualmente se resuelven dentro de las primeras semanas después de completar el tratamiento. Pueden afectar a la calidad de vida de los pacientes y retrasar el tratamiento oncológico (como por ejemplo la mucositis oral) (Huber y Terezhalmay, 2003; Turner et al., 2013; Murphy y Gilbert, 2011)
- Los efectos *tardíos o crónicos* normalmente se desarrollan después de finalizar el tratamiento y dependen del órgano que ha sido dañado (como la fibrosis, necrosis, mielitis, xerostomía y disfagia) (Huber y Terezhalmay, 2003; Turner et al., 2013; Murphy y Gilbert, 2011).

Hay tres métodos para valorar los efectos agudos y tardíos del tratamiento:

- a) Resultados informados por el paciente: *Functional Assessment of Cancer-General* (FACT-G), *The European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) *Quality of Life Questionnaire* (QLQ-30).
- b) Mediciones objetivas (como el flujo de saliva).
- c) Evaluaciones realizadas por los profesionales sanitarios *Common Toxicity Criteria for Adverse Events* versión 3.0 (CTCAE 3.0) (Murphy y Gilbert, 2011).

La gravedad de los efectos adversos aumenta con el aumento de la dosis diaria, y el tratamiento concomitante con RT y QT está asociado con un incremento en la frecuencia y severidad de los efectos secundarios (Murphy y Gilbert, 2011). Muchas veces estas complicaciones orales son difíciles de manejar y requieren un equipo multidisciplinar (De Felice, 2014).

2.4.1 Mucositis oral

Es uno de los efectos secundarios agudos más limitantes de la RT y QT. Se trata de una inflamación tisular que se produce como resultado de los efectos citotóxicos de la QT y de los efectos locales de la radiación (Scully y Sonis, 2006; Avritscher et al., 2004; Epstein y Schubert, 1999). Se caracteriza por eritema y la ulceración de la mucosa orofaríngea que puede causar dolor, disfagia y disfunción dependiendo del tejido afectado (Scully y Sonis, 2006; Turner et al., 2013; Lalla et al., 2014). Ver Imagen Clínica 1.

El signo clínico temprano de la mucositis es el eritema, que aparece a los 4-5 días de la QT o bien con dosis de 10-20 Gy; posteriormente, se desarrolla la úlcera, a los 10 días del tratamiento con QT o bien con dosis de radiación de 30 Gy, que causa dolor, a menudo los pacientes requieren analgésicos e incluso realizar cambios en la dieta. Limitando la dosis y el ritmo de administración de la RT se puede llegar a controlar (Sonis et al., 2004).

Imagen Clínica 1. *Mucositis oral por tratamiento radioterápico*



La mucositis radioinducida puede aparecer en cualquier área de la cavidad bucal expuesta a radiación, aunque las superficies no queratinizadas son las más afectadas, como la mucosa bucal, mucosa labial, superficies ventrales y laterales de la lengua, suelo de la boca, paladar blando y, raramente el paladar duro. Permanece durante 2 semanas una vez finalizado el tratamiento (Scully y Sonis, 2006, Turner et al., 2013, Stokman et al., 2006; Huber y Terezhalmay, 2003; Parulekar et al., 1998).

Patogénesis de la mucositis

En la patogénesis de la mucositis intervienen una serie de eventos biológicos complejos que implican: daño microvascular, citoquinas pro-inflamatorias, interacciones bacterias-huésped y alteraciones en la matriz extracelular (Al-Dasooqi et al., 2013).

Sonis (2004), identificó cinco fases en el desarrollo de la mucositis oral:

- 1) Fase de Iniciación: La exposición a la QT y/o RT genera la liberación de radicales de oxígeno a la mucosa.
- 2) Respuesta al daño: La QT y/o la RT activan la liberación de citoquinas pro-inflamatorias conllevando al daño tisular y muerte celular programada (apoptosis). Durante esta fase la mucosa se adelgaza, aparece eritema y el dolor se hace evidente. Un elemento clave en la génesis de la mucositis parece ser el factor nuclear- κ B (NF- κ B). Una vez activado permite la regulación de genes que inducen la liberación de citoquinas pro-inflamatorias como factor de necrosis tumoral (TNF)- α , interleukina (IL)-1 β , IL-6. NF- κ B también ha demostrado regular la ciclooxigenasa-2 (COX-2), enzima involucrada en la inflamación produciendo prostaglandinas. La expresión de COX-2 incrementa a los 10-16 días de la RT.
- 3) Fase de Señalización y amplificación: Continúa la liberación de citoquinas (TNF- α , IL-1 β , IL-6) que indirectamente alteran los tejidos de la mucosa.
- 4) Fase de Ulceración: Daños tisulares penetran en el epitelio y submucosa produciendo ulceración y dolor. Aparece un importante infiltrado inflamatorio con abundantes polimorfonucleares. Durante esta fase ulcerativa, se puede producir colonización bacteriana por organismos anaerobios Gram-positivos y Gram-

negativos que pueden agravar su severidad. El papel de estas bacterias y sus productos no está claro. Productos de la pared celular bacteriana pueden activar a los macrófagos permitiendo la producción de más citoquinas pro-inflamatorias (TNF- α , IL-1 β , IL-6). Aunque los productos de la pared celular bacteriana tienen capacidad de amplificar y acelerar el daño tisular notablemente, el efecto de reducir la carga bacteriana en el curso de la mucositis ha sido errático. Del mismo modo, los cambios en la composición y cantidad de saliva pueden influir en la susceptibilidad de los tejidos y en su capacidad de curación (Sonis et al., 2004; Al-Dasooqi et al., 2013; Huber y Terezhalmay, 2003; Silverman, 1999).

5) Cicatrización: El tejido extracelular estimula la proliferación epitelial hasta que la mucosa alcanza su espesor normal y cicatriza (Sonis, 2004; Scully y Sonis, 2006; Lalla et al., 2014; Rubenstein et al., 2004).

Incidencia y factores de riesgo de la mucositis

La evidencia sugiere que el riesgo de mucositis está determinado genéticamente por las diferentes susceptibilidades individuales (Sonis, 2004; Al-Dasooqi et al., 2013).

La incidencia de mucositis en pacientes con cáncer de cabeza y cuello con tratamiento QT y/o RT es del 90-100%, en pacientes que reciben altas dosis de QT en preparación para el trasplante de médula ósea es del 80% y en pacientes que reciben dosis estándar de QT es del 40% (National Cancer Institute, 2008).

El riesgo y severidad de la mucositis vienen determinados por la dosis, el tamaño del campo a irradiar, el fraccionamiento y el tipo de radiación ionizante utilizada (Parulekar et al., 1998). Por los datos disponibles sabemos que la RT hiperfraccionada y el tratamiento combinado con QT están asociados a un marcado incremento en la prevalencia, severidad y duración de la mucositis (Murphy y Gilbert, 2011; Scully y Sonis, 2006; Trotti et al., 2003; Al-Dasooqi et al., 2013).

Los factores de riesgo de la mucositis oral pueden ser divididos en (Besinger et al., 2008) (Tabla 4):

a) Relacionados con el tratamiento.

b) Relación con el paciente.

Factores de riesgo para la Mucositis Oral

Relacionados con el tratamiento	Relacionados con el paciente
<ul style="list-style-type: none"> - Tipo de Cáncer - Agentes mucotóxicos y QT multi-cíclica - Dosis de RT y planificación fraccionamiento - RT en cabeza y cuello - QT - Terapia mieloablativa y trasplante de células madre - Irradiación total del cuerpo - Profilaxis enfermedad injerto contra huésped - Neutropenia - Xerostomía - Agentes Biológicos 	<ul style="list-style-type: none"> - Edad - Sexo - Comorbilidades - Dentición oral e higiene en baseline - Estado nutricional - Alcohol y Tabaco - Disfunción glándulas salivales - Trauma oral e irritación - Aparatos dentales - Deshidratación - Alteración Hepático o Renal

Tabla 4. Factores de riesgo para la mucositis oral (adaptado de Bensinger et al., 2008).

Las secuelas de la mucositis radio-inducida

Las secuelas de la mucositis radio-inducida son significativas, pueden causar dolor y afectar la capacidad del paciente para comer, beber, deglutir y hablar (Scully y Sonis, 2006; Al-Dasooqi et al., 2013). Esto conlleva a pérdida de peso (la mayoría de las veces la etiología principal es la disfagia) y requieren sonda alimentaria. El empleo de la sonda alimentaria prolongado puede conducir a atrofia difusa e incremento en la dependencia de la sonda a largo plazo como resultado de la fibrosis y cicatrices de los músculos de la masticación. Los pacientes deben ser evaluados por un logopeda para que les instruya en los ejercicios apropiados para minimizar la pérdida de función y maximizar la recuperación de la deglución (Murphy y Gilbert, 2011).

La mucositis, especialmente en presencia de neutropenia, puede predisponer a bacteriemia, septicemia y fungemia (Scully y Sonis, 2006). Además, la presencia de mucositis supone un coste económico significativo, ya que requiere el empleo de analgésicos, antibióticos, nutrición parenteral y hospitalización y muchas veces requiere modificaciones desfavorables en el tratamiento oncológico (interrupciones o disminución de la dosis RT) (Scully y Sonis, 2006; Ray-Chaudhuri et al., 2013; Al-Dasooqi et al., 2013).

Escalas para valorar la mucositis

Existen diferentes escalas para valorar la mucositis oral, con el fin de describir la toxicidad del tratamiento, guiar en el manejo del paciente y evaluar la eficacia de los tratamientos, pero la mayoría carecen de estandarización o validación (Parulekar et al., 1998). La falta de una escala universalmente aceptada para describir la severidad de la mucositis ha obstaculizado las comparaciones precisas de la toxicidad y la eficacia de las intervenciones (Parulekar et al., 1998). Las escalas más empleadas para describir la toxicidad, tanto para uso clínico como para investigación, son las de la Organización Mundial de la Salud (WHO), el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) y la del Grupo de Oncología Radioterápica (RTOG) (Scully y Sonis, 2006; Sonis, 2004) (Tabla 5).

Grado	WHO 1979	NCI Trotti et al., 2000	RTOG
0	Sin Cambios	Sin cambios	Sin cambios
1	Molestias/Eritema	Asintomático o Síntomas leves: sin indicación de intervención	Puede experimentar dolor leve no requiere analgésicos
2	Eritema, úlceras; puede comer solido	Dolor moderado; no interfiere con la ingesta oral; indicado modificar dieta	Mucositis que puede tener supuración serosanguínea; puede experimentar dolor requiriendo analgésicos
3	Úlceras; requiere dieta líquida	Dolor severo; interfiere con ingesta oral	Mucositis Confluente fibrinosa; puede tener dolor severo y requiere mórficos
4	La alimentación no es posible	Consecuencias amenazantes; indicado intervención urgente	Ulceración, hemorragia o necrosis
5		Muerte	

Tabla 5. Escalas más empleadas para calificar la mucositis oral (adaptado de Scully y Sonis, 2006)

Tratamiento de la mucositis radio-inducida

Se han desarrollado varios agentes para la prevención de la mucositis pero hay pocos estudios que valoren de forma adecuada muchas de las intervenciones (Scully y Sonis, 2006; Murphy y Gilbert, 2011; Shih et al., 2002) (Tabla 6).

Diferentes enfoques terapéuticos para la prevención y tratamiento de la mucositis.	
Métodos para reducir la exposición de la mucosa a agentes dañinos <ul style="list-style-type: none"> - Chips de hielo - Propantelina 	Modificadores de la respuesta Biológica <ul style="list-style-type: none"> - IL-1 - IL-11 - GM-CSF - G-CSF - KGF-1 - TGF-β3
Antimicrobianos <ul style="list-style-type: none"> - Aciclovir - Antibióticos - Anfotericina B - CHX - Fluconazol - Péptidos Protegrinas 	Citoprotectores <ul style="list-style-type: none"> - Amifostina - Bencidamina - Glutamina - N-Acetil Cisteína - Prostaglandinas - Vitamina E
Anti-inflamatorios	Laser baja intensidad
Otros agentes (Alopuridol, azelastina, quimotripsina, clopidogrel, cumarina/troxeutina, misoprostol, papaína, pentoxifilina, sucralfato, tretinoína, tripsina)	

Tabla 6. Enfoques terapéuticos desarrollados para mucositis oral. Abreviaturas: IL: interleukina; GM-CSF: factor estimulante de colonias granulocito-macrófago; G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos; KGF-1: factor de crecimiento queratinocitos; TGF- β 3: factor de crecimiento transformante β 3; CHX: clorhexidina.

Cada una de las modalidades de tratamiento pueden actuar en las diferentes fases de desarrollo de la mucositis descritas por Sonis 2004 (Figura 2).

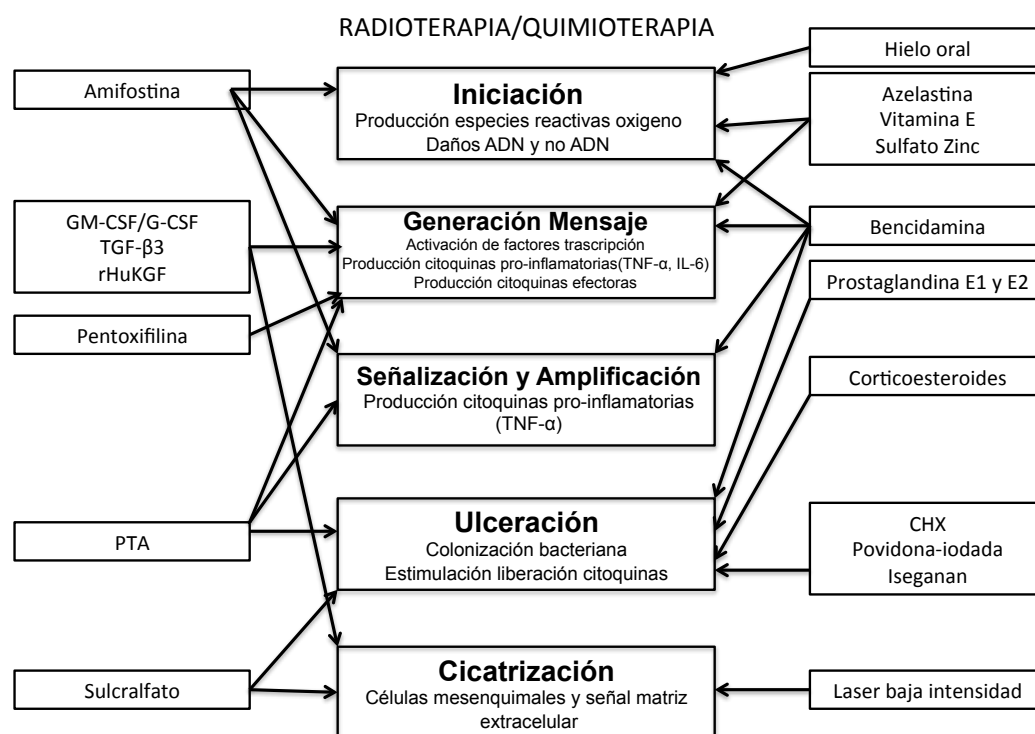


Figura 2. Desarrollo del modelo de las 5 fases de la mucositis (Sonis 2004) y posibles intervenciones para su prevención. Abreviaturas GM-CSF: factor estimulante de colonias granulocito-macrófago; G-CSF: factor estimulante de granulocitos; TGF-β3: factor de crecimiento transformante-β3; rHuKGF: factor de crecimiento recombinante humano queratinocito; PTA: Polimixina E, Tobramicina, Anfotericina B; TNF-α: factor de necrosis tumoral; IL: interleukina; CHX: clorhexidina (Stokman et al. 2006)

Los tratamientos más apoyados por la evidencia científica para tratar la mucositis oral radioinducida serán analizados en la discusión del Estudio 3. Debido a la falta de datos que apoyen la eficacia de medidas preventivas, las recomendaciones para la mucositis son dirigidas en gran parte al tratamiento de apoyo. La piedra angular para el manejo de la mucositis es la correcta higiene oral, adecuado control del dolor y recomendaciones para adecuado soporte nutricional e hidratación (Murphy y Gilbert, 2011; Shih et al., 2002).

Una vez finalizado el tratamiento RT, las ulceraciones mucosas se resuelven a las pocas semanas (Huber y Terezhalmay, 2003). Aunque, desafortunadamente, algunos pacientes experimentan sensibilidad mucosa tardía que describen como un dolor ardiente y puede empeorar si presenta xerostomía. El tratamiento es

paliativo y además deben ser instruidos en evitar ciertos alimentos y emplear humidificadores para evitar sequedad mucosa. (Murphy y Gilbert, 2011).

2.4.2 Disfagia

Se define como la dificultad para deglutir.

El proceso de deglución se divide en cuatro fases:

- 1) Preparación oral.
- 2) Oral.
- 3) Faríngea.
- 4) Esofaríngea.

Durante la fase preparatoria oral el alimento es masticado y mezclado con la saliva, resultando la formación de un bolo alimenticio. Durante la fase oral el bolo alimenticio pasa a la faringe dando lugar a que se produzca el reflejo deglutorio.

Numerosas estructuras dentro de la cavidad oral contribuyen a la deglución. La alteración en estas estructuras por el tumor, la cirugía o por RT pueden disminuir la eficacia de la deglución causando déficits nutricionales, problemas de aspiración y, disminución en la calidad de vida. El grado de daño funcional se correlaciona con el estadiaje del tumor, la cantidad de tejido perdido, la necesidad de resección de la lengua o paladar blando y la extensión de la enfermedad concomitante.

En los pacientes con tratamiento de RT, la disfagia aguda se produce por la inflamación y edema radioinducido. Cuando la inflamación aguda desaparezca los tejidos pueden fibrosarse dando lugar a la disfagia tardía. La dosis de RT recibida en los músculos constrictores faríngeos se correlaciona con la disfagia tardía.

Más del 34% de los pacientes con tratamiento QT y RT de cabeza y cuello experimentan disfagia severa, un 43% disfagia moderada y un 25% experimentan disfagia leve.

El manejo debe ser realizado por un equipo multidisciplinar desde el momento del diagnóstico de la enfermedad y, se debe hacer una valoración de la función deglutoria:

- 1) Valorando la función deglutoria e identificando cualquier alteración.
- 2) Recomendando pruebas para el diagnóstico y tratamiento.
- 3) Desarrollando un plan de tratamiento.
- 4) Estableciendo una dieta segura siguiendo los consejos de los nutricionistas.
- 5) Identificando los pacientes con riesgo de aspiración (Haas y McBride, 2011; Murphy y Gilbert, 2011).

La RT puede producir fibrosis de los tejidos de la hipofaringe y zona cervical del esófago. La fibrosis severa puede resultar en estenosis que, por otro lado, podría causar disfagia. Suele ocurrir como media sobre los 4-6 meses de finalizar el tratamiento. Está relacionada con la dosis de RT liberada próxima al esófago. El tratamiento oncológico combinado puede resultar en incremento porcentaje de estenosis. El tratamiento de la estenosis conlleva múltiples dilataciones (Murphy y Gilbert, 2011).

2.4.3 Disgeusia

Es la alteración en la percepción del sentido del gusto (Hovan et al., 2010). La alteración parcial o *Hipogeusia* es la reducción en el sabor y la alteración total o *Ageusia* es la ausencia de sabor (Silverman, 1999; Ray-Chaudhuri et al., 2013).

Es uno de los efectos secundarios tempranos de la RT, a los 2-3 días de la RT, con pequeñas dosis de 200-400 cGy (Sandow et al., 2006). Los sabores ácidos y amargos son los más afectados (Huber y Terezhalmay, 2003). La pérdida de sabor es más pronunciada a los 2 meses de la RT y posteriormente se observa una mejoría entre los 6-12-24 meses (Maes et al., 2002; Hovan et al., 2010). La pérdida de sabor contribuye a la pérdida del deseo de comer y a la pérdida de peso (Ravasco, 2005; Redda y Allis, 2006; Hovan et al., 2010).

La degeneración de las papilas gustativas (en lengua, paladar blando, mejilla, labios, faringe, laringe, tercio superior de esófago) está relacionada con la dosis de

radiación, su fraccionamiento, el volumen de tejido irradiado y la técnica empleada (Redda y Allis, 2006).

En cuanto a la incidencia, se ha observado en el 66,5% de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello con tratamiento RT, en el 53,3% de los pacientes que reciben QT y en un 76% de los pacientes con tratamiento combinado RT y QT. Aproximadamente, un 15% de los pacientes tratados con RT continuaron con disgeusia una vez finalizado (Hovan et al., 2010).

Los factores de riesgos asociados a las alteraciones en el sabor son: inadecuada higiene oral, alcohol, tabaco, infecciones orales, xerostomía y mucositis, déficit de vitaminas y zinc, agentes antineoplásicos (cisplatino, carboplatino, 5-fluoracilo, metotrexato, etc.), y RT (Hass y McBride, 2011).

Para su manejo el nutricionista le indicará una serie de recomendaciones dietéticas (reducir alimentos con sabor metálico o amargo, como carne roja, café o té, incrementar el consumo de proteínas) (Ravasco et al., 2005). También es importante llevar a cabo una adecuada higiene oral. El sulfato de zinc ha sido utilizado para mejorar la disgeusia pero su eficacia en el cáncer oral con RT es todavía cuestionable, aunque algunos estudios observan un efecto preventivo en las alteraciones del sabor (Najafizade et al., 2013; Ripamonti et al., 1998), y otros no observan cambios (Halyard et al., 2007).

2.4.4 Xerostomía

La xerostomía representa una de las complicaciones más comunes del tratamiento radioterápico (De Felice et al., 2014).

La saliva es crítica para el mantenimiento de la salud oral. Esta compuesta por una serie de electrolitos (Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+} , HPO_4^{2-} , SCN^- , F^-), proteínas secretoras (amilasa, mucina, lisozimas), inmunoglobulinas, pequeñas moléculas orgánicas y otros componentes biológicos (insulina, factor crecimiento epidérmico, albumina). La saliva tiene numerosas funciones: lubricar y mantener la membrana mucosa, ayuda a reparar el tejido blando, mantenimiento del pH, mantenimiento de la

integridad dental, ser antibacteriana, antivírica y antifúngica (Murphy y Gilbert, 2011; Huber y Terezhalmay, 2003).

El daño glandular como consecuencia de la RT afecta a la composición y funciones fisiológicas de la saliva reduciendo, el pH salival, la capacidad tampón, actividad antimicrobiana y la capacidad de remineralizar el esmalte dental (Moller et al., 2004). La población microbiana cambia hacia una microflora acidogénica e incrementa la concentración de *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus* spp. y *Candida* spp. Los pacientes se vuelven más susceptibles a infecciones orales, caries y enfermedades periodontales. Una mucosa oral seca es friable y más susceptible a trauma, inflamación e irritación (Turner et al., 2013; Huber y Terezhalmay, 2003).

Xerostomía se define como la sensación de sequedad oral secundaria a una disminución en la producción de saliva. La hiposalivación es una disminución en el flujo salival medido. Desafortunadamente, la medición del flujo salival no siempre se correlaciona con los síntomas subjetivos. Ambos, tanto el síntoma (xerostomía) y la pérdida de función (hiposalivación) deben ser manejados (Jensen et al., 2010). La xerostomía produce malestar y disminución de la calidad de vida. La hiposalivación puede limitar las funciones (voz, deglución, dormir). La medida de referencia para definir hiposalivación se basa en mediciones objetivas de la función de la glándula salival. Las glándulas salivales mayores (parótida, submandibular y sublingual) producen el 80% de la saliva, el resto proviene de 600-1000 glándulas salivales menores localizadas por todo la boca. Las glándulas salivales producen diariamente 1-1,5 L de saliva (Huber y Terezhalmay, 2003). El flujo salival normal no estimulado es 0,3-0,5 mL/min y el flujo salival normal estimulado es 1-2 mL/min. El flujo salival no estimulado por debajo de 0,12-0,16 mL/min y un flujo salival estimulado por debajo de 0,5 mL/min se considera hiposalivación. La glándula parótida produce principalmente el componente seroso de la saliva, mientras que las glándulas salivales menores producen componente mucoso. El tejido salival seroso es más sensible a los efectos de la radiación disminuyendo su cantidad y haciendo que sea una saliva más tenaz (Murphy y Gilbert, 2011; Huber y Terezhalmay, 2003). Los mecanismos de daño

están relacionados con los efectos de la radiación en la capacidad de respuesta secretora inducida en los receptores muscarínicos (De Felice et al., 2014).

Los datos subjetivos observados como xerostomía son más difíciles de interpretar. El sistema de valoración más empleado es el criterio de toxicidad de *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) / EORTC. Pero hay dudas con respecto a la validez y la administración de esta herramienta (Murphy y Gilbert, 2011).

Los factores que contribuyen a la xerostomía son ciertas medicaciones (antidepresivos, analgésicos opioides), QT y RT en glándulas salivales (Furness et al., 2011). La severidad y frecuencia de la xerostomía e hiposalivación está relacionada con la dosis de RT y el volumen de tejido dentro del campo de radiación. Pequeñas dosis de RT (20 Gy) a las glándulas salivales mayores producen una rápida disminución de la función salival (Turner et al., 2013; Murphy y Gilbert, 2011). Muchos pacientes experimentan xerostomía tras 1-2 semanas del inicio de la RT. Si la dosis media de RT a las glándulas salivales se mantiene por debajo de 2600 Gy se recuperará la función salival a las 6-12 semanas (Murphy y Gilbert, 2011). Pero cuando la dosis total es mayor de 60 Gy y la glándula salival está en el campo de radiación los daños pueden ser irreversibles (Turner et al., 2013; Huber y Terezhalmy, 2003).

El impacto clínico de la xerostomía radio-inducida es relevante y puede resultar en una serie de síntomas (dolor ardiente, enrojecimiento de la mucosa), alteraciones en la función oral (dificultades para hablar, masticar, deglutir, saborear, alteraciones en la voz) y disminución en la calidad de vida. Además los pacientes con xerostomía pueden experimentar ulceraciones en la mucosa, dificultad para llevar prótesis dentales, incremento de caries y aumentar la necesidad de ingesta de líquido (Murphy y Gilbert, 2011; Huber y Terezhalmy, 2003).

Tratamiento de la xerostomía

Las opciones de tratamiento son limitadas. La correcta higiene oral es fundamental para el mantenimiento de la salud oral pero puede ser difícil llevarla a cabo en pacientes con xerostomía. Se recomienda incrementar la ingesta de agua y emplear

un humidificador por la noche para disminuir el malestar (Hass y McBride, 2011; Murphy y Gilbert, 2011).

Se han desarrollado un gran número de agentes tópicos denominados *sustitutos de saliva* para aquellos casos de nula o mínima saliva residual. Estos agentes contienen carboxicelulosa, una sustancia viscosa que lubrica la mucosa y proporciona alivio sintomático. La eficacia de estos agentes es variable (Murphy y Gilbert, 2011) y su efecto es temporal (De Felice et al., 2014).

Los pacientes que tienen función glandular residual pueden emplear *estimulantes de saliva* como la pilocarpina, la cevimelina, o bien el empleo de chicles sin azúcar. La pilocarpina es un agente parasimpaticomimético que funciona como un agonista muscarínico no selectivo: incrementa el flujo de saliva, mejora el confort y el habla. La pilocarpina empleada durante la RT parece aumentar el flujo de saliva no estimulada pero en la estimulada y en la calidad de vida no hubo diferencias (Gorsky et al., 2004; Murphy y Gilbert, 2011; De Felice et al., 2014). La cevimelina actúa como receptor agonista muscarínico de M3 selectivo: incrementa el flujo de saliva, aunque el efecto en los síntomas informados por el paciente es mixto (Murphy y Gilbert, 2011).

Las estrategias preventivas están dirigidas a limitar los daños inducidos por la radiación en las glándulas salivales:

1) Agentes citoprotectores:

La amifostina es el más estudiado para tumores de cabeza y cuello con tratamiento radioterápico. Los estudios demuestran que disminuye la frecuencia y severidad de los síntomas orales (xerostomía). A pesar de los resultados, el empleo de amifostina no ha sido muy aceptado por varias razones (coste, tolerabilidad, el aumento en el empleo de RT conformada) (Murphy y Gilbert, 2011; Turner et al., 2013)

2) Enfoques quirúrgicos:

La transferencia de la glándula submandibular al espacio submental. Los pacientes tratados con esta técnica se observa un incremento del flujo salival estimulado y

no estimulado a los 6 meses post-RT. Sin embargo, no hubo diferencias en el habla, sabor o deglución entre la pilocarpina y esta técnica (Murphy y Gilbert, 2011; Jensen et al., 2010).

3) RT conservando los tejidos:

IMRT es una técnica que permite que el haz de radiación se dirija a su objetivo evitando los tejidos sanos que lo rodean. De esta forma los efectos secundarios de la RT agudos y tardíos pueden ser minimizados. Esta técnica permite evitar las glándulas salivales disminuyendo así la frecuencia y severidad de la xerostomía (Murphy y Gilbert, 2011; De Felice et al., 2014; Turner et al., 2013).

Respecto a la acupuntura, hay algunas pruebas de calidad baja de que la acupuntura provoca un aumento pequeño de la producción de saliva en pacientes con sequedad bucal después de radioterapia (Furness et al., 2013).

A parte de la xerostomía, los pacientes notan secreciones radioinducidas que hacen que la consistencia del moco sea más grueso y tenaz, haciéndolo difícil de remover y puede obstruir las vías respiratorias generando asfixia y sienten miedo al dormir (Huber y Terezhalmay, 2003). Estas secreciones gruesas hacen difícil la deglución y puede conllevar a disminución de la nutrición oral. Si el paciente además presenta mucositis dolorosa, el intentar eliminar estas secreciones puede aumentar más el dolor. El tratamiento es paliativo. Puede ser útil el empleo de un catéter de succión o el empleo de agentes farmacológicos:

- a) Para disminuir el volumen de secreciones (parches de escopolaminas, gotas de hiaminas, antihistamínicos).
- b) Agentes mucolíticos: guaifenesina.
- c) Antitusivo: benzodiacepinas o codeína (Murphy y Gilbert, 2011).

2.4.5 Caries dental

La cariogénesis está relacionada con la hiposalivación, la composición alterada de la saliva y el cambio en la microflora oral hacia una flora bacteriana acidogénica (De Felice et al., 2014; Turner et al., 2013). La RT disminuye la producción de

saliva. La saliva tiene numerosos constituyentes que son críticos para la salud dental. El esmalte está constituido principalmente por fosfato de calcio (hidroxiapatita) y una mezcla de otros minerales (flúor, magnesio, estroncio, etc). Existe un equilibrio entre el fosfato de calcio del esmalte y la saliva resultando en una constante desmineralización y remineralización. Cuando se produce un cambio en el ambiente oral favoreciendo la desmineralización los pacientes tienen riesgo de desarrollar caries. La saliva contiene bicarbonato, que actúa como tampón en pacientes con xerostomía e hiposalivación radioinducida, la saliva pierde la capacidad tampón. Los pacientes con caries dental radioinducida han mostrado tener un marcado incremento en el número de bacterias acidogénicas, como especies de *Streptococcus* y *Lactobacillus* (Murphy y Gilbert et al., 2011; Turner et al., 2013).

La caries dental radioinducida suele desarrollarse poco después de la finalización de la RT. Una vez que la caries se ha desarrollado, pueden progresar rápidamente. Suelen aparecer en la superficie vestibular de los dientes a nivel del tercio cervical (Huber y Terezhalmay, 2003; Silverman, 1999).

Todos los pacientes deberían recibir una revisión dental antes de comenzar el tratamiento RT, realizar profilaxis supragingival y emplear flúor diariamente para prevenir las caries (Murphy y Gilbert, 2011; Silverman, 1999). Además deben mantener de una correcta higiene oral y controlar la dieta acidogénica (De Felice et al., 2014). Los enjuagues con CHX puede reducir los niveles de *Streptococcus mutans* pero no de *Lactobacillus* spp. (Turner et al., 2013).

2.4.6 Trismus

Se trata de la restricción en la capacidad de abrir la boca, limitada a un máximo de apertura interincisal de ≤ 35 mm (De Felice et al., 2014). El rango normal de apertura bucal es 35-60 mm (Ray-Chaudhuri et al., 2013). Es una complicación común y tardía en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello. La pérdida de movilidad mandibular es generalmente como resultado de la fibrosis radioinducida de la articulación temporomandibular (ATM), y/o músculos masticatorios (pterigoideo, masetero, temporal) o como consecuencia de los daños ocasionados

durante el tratamiento quirúrgico (De Felice et al., 2014; Huber y Terezhalmay, 2003).

Las dosis mayores de 60 Gy dirigidas a la ATM, músculo pterigoideo, y músculo masetero son la causa más probable (Huber y Terezhalmay, 2003). Suele comenzar al final del tratamiento RT y se incrementa gradualmente durante semanas o meses. La frecuencia y severidad del trismus dependen de la dosis de radiación administrada a los músculos de la masticación (Murphy y Gilbert, 2011). Además el tratamiento combinado RT y QT puede estar asociado a una mayor prevalencia (Bensadoun et al., 2010).

La incidencia exacta de trismus es desconocida, varía según los estudios desde un 5 a 42% (De Felice et al., 2014). Un gran número de estudios han intentado identificar los pacientes de riesgo para desarrollar trismus y observaron que aquellos con estadiaje-T avanzado en el diagnóstico, y los que reciben RT presentan mayor riesgo (Murphy y Gilbert, 2011).

Las consecuencias del trismus son serias ya que dificulta comer, deglutir y mantener una adecuada higiene oral (De Felice et al., 2014). De acuerdo con *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) v.3.0 el grado de trismus se examina valorando la disfunción masticatoria:

- G1 (disminución en el grado de movimiento sin producir alteraciones para comer);
- G2 (disminución en el grado de movimiento requiriendo pequeños mordiscos, alimentos blandos o purés);
- G3 (disminuye la amplitud de movimiento con incapacidad para alimentarse adecuadamente o hidratarse oralmente) (De Felice et al., 2014).

Actualmente, no hay un tratamiento estándar para el trismus. El empleo de IMRT podría limitar la dosis de radiación en estructuras críticas disminuyendo la incidencia de trismus en comparación con la RT convencional pero son necesarios más estudios para confirmarlo (Bensadoun et al., 2010). El tratamiento principal

del trismus es terapia física, utilizando una gama de ejercicios de movimiento, técnicas de relajación y contracción, estiramiento manual y distracción articular (Murphy y Gilbert, 2011). Algunas intervenciones terapéuticas han mostrado algo de eficacia disminuyendo el trismus (Pentoxifilina, toxina botulínica, dispositivos para realizar ejercicios como Therabite® [Atos Medical, Suecia] o Dynasplint® [Systems, INC, Canadá]) pero son necesarios más estudios para apoyar estas terapias (Besandoun et al., 2010; Murphy y Gilbert, 2011; Turner et al., 2013; Huber y Terezhalmay, 2003).

2.4.7 Infecciones

El riesgo de infecciones orales incrementa durante y después del tratamiento debido a que la microflora oral está alterada por la mielosupresión y debido a que la saliva disminuye su capacidad de limpieza oral por su disminución en el flujo salival. Además diferentes infecciones virales, odontogénicas y periodontales se pueden reactivar complicando aún más el tratamiento con oncológico (Turner et al., 2013).

Infecciones fúngicas

La prevalencia de infecciones fúngicas durante el tratamiento radioterápico es del 74,5% y, una vez finalizado el tratamiento, en el periodo post-RT inmediato es del 71,4% (Lalla et al., 2010). *C. albicans* es la responsable de la gran mayoría de las infecciones orofaríngeas (más del 80%) (Bensadoun et al., 2011).

Las principales formas clínicas descritas son:

- La forma pseudomembranosa aparece como parches blancos blandos que al ser eliminados dejan expuesta una mucosa eritematosa. Se presenta cubriendo parte o toda la lengua, labios, encías o mucosa bucal.
- La forma eritematosa se caracteriza por eritema difuso en la mucosa oral afectada. La membrana mucosa puede aparecer seca, roja y satinada. Cuando afecta a la lengua, se suele presentar en el tercio medio con pérdida de papilas y eritema.
- La queilitis angular suele aparecer en las comisuras bucales, en forma de eritema, fisuras e incluso úlceras. La candidiasis puede tener síntomas variables: desde

molestias mínimas, sensación de dolor en la boca, sabor metálico, dificultad para tragar o sensación de ardor (Bensadoun et al., 2011).

La presentación de la candidiasis puede solaparse con la mucositis, agravándola y haciendo difícil el correcto diagnóstico (Murphy y Gilbert, 2011; Huber y Terezhalmay, 2003). La infección puede extenderse al esófago o producir infección sistémica (Bensadoun et al., 2011). Los factores de riesgo son el tabaco, hiposalivación y el empleo de antibióticos (Bensadoun et al., 2011).

Infecciones víricas

Las infecciones víricas más frecuentes en pacientes oncológicos son: Virus del Herpes Simple (VHS), Virus Varicela Zoster (VVZ), Virus Epstein-Bar (VEB), Citomegalovirus (CMV) (Elad et al., 2010).

La reactivación del VHS tipo-1 latente es una de las causas más comunes de infección viral en pacientes con tratamiento RT y QT. Los virus pueden ser reactivados por la exposición a luz ultravioleta, trauma, estrés, enfermedad e inmunosupresión asociada al tratamiento oncológico. Aparecen pequeñas vesículas intra y extraorales a lo largo de la rama del nervio trigémino afectado. Cuando se rompen dan lugar a úlceras dolorosas. Normalmente se resuelven a las 2 semanas. La herramienta más útil para su diagnóstico es el cultivo viral. El tratamiento puede emplearse aciclovir, valaciclovir y famciclovir (Turner et al., 2013; Elad et al., 2010).

Infecciones bacterianas

Surgen de la mucosa, encía o de origen odontogénico. Una inadecuada higiene oral y la hiposalivación incrementan la carga microbiana oral alterando el equilibrio de la flora oral. Los dientes con afectación periodontal pueden exacerbarse durante el tratamiento oncológico produciendo complicaciones locales o sistémicas. El daño directo de la RT en las estructuras periodontales compromete el aporte vascular, el cemento puede llegar a ser totalmente acelular y pierde su capacidad de reparación o regeneración (Ray-Chaudhuri et al., 2013; Huber y Terezhalmay, 2003). Esto da lugar a una reducción en su capacidad para resistir las infecciones.

Además la pérdida de protección salival junto con un cambio en la microbiología oral puede predisponer a destrucción periodontal progresiva (Ray-Chaudhuri et al., 2013; Turner et al., 2013).

2.4.8 Osteoradionecrosis (ORN)

Es la mayor complicación tardía de la RT. Es un proceso lento, que no cura de forma espontánea, caracterizado por necrosis crónica y dolorosa asociado a un secuestro posterior y deformidad ósea permanente. Biológicamente, la ORN se caracteriza por la hipoxia, hipocelularidad e hipovascularización del tejido, seguido de degradación tisular (Huber y Terezhalmay, 2003).

Debido a que la mandíbula es un hueso muy cortical y está relativamente poco vascularizada (por una rama de la arteria maxilar: arteria alveolar inferior), especialmente en la regiones de premolares, molares y retromolar, es más vulnerable que otros huesos (Silverman, 1999).

La clasificación más empleada en la ORN es la *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE v3.0). Los grados de ORN tienen en cuenta la presentación clínica, la evidencia radiográfica y el tratamiento médico. Se describen 4 grados:

- G1 (asintomático, solo hallazgos radiográficos);
- G2 (sintomático, interfiere en la función, pero no interfiere con actividades de la vida diaria, esta indicado eliminación de hueso mínima);
- G3 (sintomático e interfiere con las actividades diarias; están indicados intervención quirúrgica u oxígeno hiperbárico);
- G4 (incapacitante) (De Felice et al., 2014).

La radiación y sus características (dosis total, fraccionamiento, tipo de energía, tamaño del campo) es el principal factor de ORN. Las condiciones que lo predisponen son: dosis de radiación mayor de 65 Gy en la mandíbula, RT hiperfraccionada, volumen de mandíbula incluida en el campo, cobertura de dosis máxima cerca del hueso (Huber y Terezhalmay, 2003; Silverman, 1999).

La presentación temprana, menos de 2 años después de la RT, se relaciona con altas dosis de RT mientras que la presentación tardía, varios años después de la RT, se asocia a trauma en hueso comprometido (De Felice et al., 2014).

Puede ocurrir en un 5-15% de los pacientes que reciben RT y típicamente después de una exodoncia mandibular (Jereczek-Fossa y Orecchia, 2002). La prevalencia de ORN con RT convencional es del 7,4%, con IMRT es de 5,1%, con tratamiento combinado RT y QT 6,8%, y con braquiterapia 5,3% (Peterson et al., 2010).

Los factores de riesgo para la ORN son la inadecuada higiene oral, el alcohol y el tabaco, inflamación ósea, mala fijación de la prótesis dental, estado nutricional deficitario, mal estado de la dentición, proximidad del tumor al hueso y las exodoncias dentarias después de la RT (Jereczek-Fossa y Orecchia, 2002).

La IMRT puede minimizar la toxicidad. Las extracciones dentarias y las cirugías son factores que promueven el desarrollo de ORN (De Felice et al., 2014). Aunque Starcke et al., (1977), indicaron que un periodo más corto no se asocia con incremento en el riesgo de ORN, se recomienda un intervalo de tiempo de al menos 14 días entre las exodoncias y la RT para permitir la correcta cicatrización de los tejidos.

El mejor tratamiento de la ORN es la prevención. Los cuidados dentales y la adecuada higiene oral son la clave. Cuando la ORN ocurre, existen varios tratamientos desde métodos conservadores (desbridamiento local, tratamiento antibiótico e irrigación con suero salino) hasta resección mandibular. Sin embargo, el procedimiento quirúrgico debe de ser considerado con cautela después de la radiación. La evidencia científica indica que la IMRT y el oxígeno hiperbárico (HBO) pueden contribuir a reducir su riesgo (Peterson et al., 2010). La razón del empleo de HBO es su papel potencial estimulando la función de monocitos y fibroblastos y la neoangiogénesis.

De manera general, y respecto a todo lo explicado previamente, la comprensión de las posibles complicaciones del tratamiento y la utilización de los recursos disponibles son importantes para prevenirlos y minimizarlos.

El cuidado de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello debe ser realizado por un equipo multidisciplinar formado por odontólogos, oncólogos, cirujano maxilo-facial, logopeda, nutricionista, enfermera (Turner et al., 2013). Cada paciente debe ser manejado individualmente en base a sus necesidades, su estado tumoral, y con el conocimiento del riesgo existente en el tejido irradiado (Silverman, 1999).

3. JUSTIFICACIÓN

El cáncer de cabeza y cuello representa el 6% de todos los cánceres que son diagnosticados en el mundo. Anualmente se diagnostican aproximadamente 670.000 casos nuevos y provoca unas 350.000 muertes.

En los últimos años, ha habido numerosos avances en el diagnóstico precoz y tratamiento del cáncer, no obstante hay un alto porcentaje de complicaciones agudas y tardías que afectan significativamente la calidad de vida de los pacientes e incluso pueden retrasar el tratamiento oncológico, dificultando la probabilidad de cura. Las infecciones suponen también un riesgo para la vida del paciente. Por ello, el manejo y prevención de las secuelas del tratamiento oncológico es primordial. Los cuidados orales son de suma importancia para mantener la integridad, función y salud de la mucosa. El objetivo de los cuidados orales es reducir el impacto en la microflora oral, los síntomas relacionados con el tratamiento del cáncer y el riesgo de complicaciones dentales (caries, enfermedades periodontales e infecciones).

La mucositis oral es una de las complicaciones más difíciles de manejar y plantea un reto particular debido a su compleja naturaleza biológica. Hay un gran número de tratamientos que pueden ser aplicados para minimizar los efectos adversos del tratamiento oncológico: protectores de la superficie de la mucosa, antiinflamatorios, antimicrobianos, factores de crecimiento y un gran número de agentes misceláneos. Sin embargo, hay pocos estudios que valoren adecuadamente estos tratamientos (estudios controlados aleatorizados a doble ciego). Muchos de los estudios tienen defectos en su diseño, emplean diferentes sistemas de clasificación de la mucositis y hacen que sea difícil extraer conclusiones. Por ello, este área necesita más investigación de adecuada calidad.

Diferentes centros involucrados en el tratamiento del cáncer parecen usar distintos regímenes de atención bucal para prevenir la mucositis, a menudo con escasa eficacia. Debido al coste que supone la morbilidad relacionada con la mucositis para los pacientes y los sistemas sanitarios, sorprende la falta de un

protocolo uniforme de prevención que esté apoyado por una base de pruebas sólidas.

Todos estos factores indican la necesidad de realizar estudios clínicos bien diseñados y de proponer protocolos basados en la evidencia.

Una vez que ha comenzado el tratamiento RT, el control mecánico de placa bacteriana puede ser difícil o inadecuado, y puede suponer cambios en la microflora oral que compliquen las ulceraciones orales, provocando que sean más dolorosas, más extensas y durar más tiempo o cicatrizar peor cuando la microflora oral no está en equilibrio y/o hay un sobrecrecimiento en el biofilm de bacterias perjudiciales. Por este motivo, el control químico de placa bacteriana puede contribuir a reducir la carga microbiana oral y la infección secundaria.

Entre los agentes empleados para el control químico, la clorhexidina (CHX) es el más eficaz debido a su amplio espectro bacteriano y su alta sustantividad. La seguridad y eficacia han sido probadas en varios estudios a largo plazo, aunque la presencia de efectos secundarios es frecuente (tinciones en dientes y tejidos blandos, alteraciones en el sabor y cálculo). Estudios con CHX han demostrado su capacidad para prevenir complicaciones, como infecciones crónicas u oportunistas (*Candida spp*).

Con el objetivo de reducir sus efectos secundarios, durante los últimos años, nuevas formulaciones de CHX han salido al mercado en las cuales se ha eliminado el alcohol de su formulación o se han añadido agentes activos para incrementar su efecto antimicrobiano. Entre estas formulaciones, un enjuague que combina CHX y cloruro de cetilpiridinio (CPC) sin alcohol, ha demostrado intensificar la actividad antimicrobiana.

4. HIPÓTESIS

Hipótesis general

Debido a su actividad antimicrobiana incrementada y a su formulación sin alcohol, el empleo de un enjuague que combina clorhexidina 0,12% y cloruro de cetilpiridinio al 0,05%, sin alcohol, puede ser beneficioso para el mantenimiento de la salud oral en pacientes irradiados con cáncer de cabeza y cuello, y formar parte de un protocolo de cuidado bucodental para pacientes en RT por cáncer de cabeza y cuello, basado en la evidencia.

Hipótesis específicas

- El empleo de un enjuague que combina clorhexidina al 0,12% y cloruro de cetilpiridinio al 0,05%, sin alcohol, puede ser beneficioso en la prevención de la mucositis radioinducida en pacientes con cáncer de cabeza y cuello (Estudio 1).

- El empleo de un enjuague que combina clorhexidina al 0,12% y cloruro de cetilpiridinio al 0,05%, sin alcohol, puede ser beneficioso sobre la cantidad de saliva estimulada y el pH salival en pacientes con cáncer de cabeza y cuello que reciben tratamiento radioterápico (Estudio 1).

- El empleo de un enjuague que combina clorhexidina al 0,12% y cloruro de cetilpiridinio al 0,05%, sin alcohol, puede ser beneficioso respecto a la microbiota oral en pacientes con cáncer de cabeza y cuello que reciben tratamiento radioterápico (Estudio 2).

- La recomendación de medidas preventivas y de tratamiento más protocolizadas y apoyadas por la evidencia científica podrían ayudar a disminuir la incidencia y severidad de las complicaciones derivadas del tratamiento oncológico (Estudio 3).

5. OBJETIVOS

Objetivo general

Valorar el efecto clínico y microbiológico de un colutorio para enjuague oral con clorhexidina al 0,12% y con cloruro de cetilpiridinio al 0,05% formulado sin alcohol, en pacientes con cáncer de cabeza y cuello que reciben tratamiento radioterápico, y proponer un protocolo de cuidados bucodentales, basado en la evidencia, para estos pacientes.

Objetivos específicos

- Valorar el efecto clínico de un colutorio para enjuague con clorhexidina al 0,12% y con cloruro de cetilpiridinio al 0,05%, formulado sin alcohol, en la mucositis radioinducida en pacientes con cáncer de cabeza y cuello (Estudio 1).
- Valorar el efecto de un colutorio para enjuague con clorhexidina al 0,12% y con cloruro de cetilpiridinio al 0,05%, formulado sin alcohol, sobre la cantidad de saliva estimulada y el pH salival en pacientes con cáncer de cabeza y cuello que reciben tratamiento radioterápico (Estudio 1).
- Valorar el efecto microbiológico de un colutorio para enjuague con clorhexidina al 0,12% y con cloruro de cetilpiridinio al 0,05%, formulado sin alcohol, en pacientes con cáncer de cabeza y cuello y bajo tratamiento radioterápico (Estudio 2).
- Evaluar y analizar, bajo la luz de la evidencia científica, los protocolos de cuidados orales recomendados en diferentes hospitales de la Comunidad de Madrid en pacientes con cáncer de cabeza y cuello que reciben tratamiento radioterápico y proporcionar una serie de recomendaciones basadas en la evidencia científica (Estudio 3).

6. MATERIAL Y MÉTODO. RESULTADOS

La descripción detallada del material y métodos, así como los resultados de este trabajo de investigación han sido publicados como artículos científicos originales en tres publicaciones independientes con las siguientes referencias:

ESTUDIO 1. Lanzós I., Herrera D., Santos S., O'Connor A., Peña C., Lanzós E., Sanz M. *Mucositis in irradiated cancer patients: Effects of an antiseptic mouthrinse. Medicina Oral Patología Oral Cirugía Bucal.* 2010 Sep 1; 15(5): e732-8.

ESTUDIO 2. Lanzós I., Herrera D., Santos S., O'Connor A., Peña C., Lanzós E., Sanz M. *Microbiological effects of an antiseptic mouthrinse in irradiated cancer patients. Medicina Oral Patología Oral Cirugía Bucal.* 2011 Nov 1; 16(7): e1036-42.

ESTUDIO 3. Lanzós I., Herrera D., Lanzós E., Sanz M. *A critical assessment of oral care protocols for patients under radiation therapy in the regional university hospital network of Madrid (Spain). Journal of Clinical and Experimental Dentistry.* 2015. Aceptado para su publicación.

ESTUDIO 1

6. 1 ESTUDIO 1.

Lanzós I., Herrera D., Santos S., O'Connor A., Peña C., Lanzós E., Sanz M. *Mucositis in irradiated cancer patients: Effects of an antiseptic mouthrinse. Medicina Oral Patología Oral Cirugía Bucal.* 2010 Sep 1; 15(5): e732-8.

Mucositis en pacientes irradiados: Efectos de un enjuague antiséptico

Objetivo: Valorar los efectos clínicos de un colutorio para enjuague con clorhexidina (CHX) al 0,12% y con cloruro de cetilpiridinio (CPC) al 0,05%, formulado sin alcohol, en la prevención de las complicaciones orales asociadas al tratamiento radioterápico (RT) en pacientes con cáncer de cabeza y cuello.

Material y Métodos: Se diseñó un ensayo clínico aleatorizado, paralelo, a doble ciego, prospectivo. Los pacientes fueron asignados de forma aleatorizada a uno de los dos tratamientos: el grupo test: usó un colutorio de CHX 0,12% y CPC 0,05% sin alcohol; el grupo control empleó un colutorio placebo. Ambos grupos realizaron una higiene oral minuciosa y se enjuagaron con 15 mL durante 30 segundos 2 veces al día. Se planificaron tres visitas (Basal o visita 1 al inicio del tratamiento RT; Visita 2, a los 14 días; Visita 3, a los 28 días) para evaluar las siguientes variables: mucositis (escala RTOG/EORTC), índice de placa de O'Leary y col. (1972), índice gingival de Ainamo y Bay (1975), tasa de flujo salival estimulado (con parafina durante 5 minutos) y el pH salival. Los cambios en la prevalencia y severidad de la mucositis fueron evaluados por medio de los test de Mann-Whitney y chi-cuadrado (con la corrección de Yates).

Resultados: 70 pacientes fueron evaluados y finalmente 36 pacientes fueron incluidos en el estudio. La presencia y el grado de mucositis incrementó significativamente en ambos grupos y no hubo diferencias significativas entre los grupos, aunque el incremento medio en el grupo control (1,81) a las 2 semanas fue mayor que en el grupo test (1,20). La capacidad tampón de la saliva en el grupo test fue mantenida mientras que el grupo control mostró una reducción adicional entre las 2 y las 4 semanas mostrando diferencias estadísticamente significativas ($p=0,003$).

Conclusiones: Dentro de las limitaciones del estudio, debidas al pequeño tamaño de la muestra, este estudio sugiere que el empleo del colutorio puede producir mejorías en los parámetros clínicos en pacientes irradiados con cáncer de cabeza y cuello.

Mucositis in irradiated cancer patients: Effects of an antiseptic mouthrinse

Isabel Lanzós ¹, David Herrera ², Sagrario Santos ³, Ana O'Connor ⁴, Carmen Peña ⁵, Eduardo Lanzós ⁶, Mariano Sanz ⁷

¹ Master in Periodontology, Faculty of Odontology, University Complutense, Madrid, Spain

² Full-time Professor, ETEP Research Group, University Complutense, Madrid, Spain

³ Master in Periodontology, Faculty of Odontology, University Complutense, Madrid, Spain

⁴ Laboratory Technician, Faculty of Odontology, University Complutense, Madrid, Spain

⁵ Adjunct Physician, Oncological Radiotherapy Service, Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain

⁶ Head of Service, Oncological Radiotherapy Service, Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain

⁷ Full-time Professor, ETEP Research Group, Complutense University, Madrid, Spain

Correspondence:
Faculty of Odontology
Universidad Complutense
Plaza Ramón y Cajal, s/n
28040 Madrid, Spain
davidher@odon.ucm.es

Lanzós I, Herrera D, Santos S, O'Connor A, Peña C, Lanzós E, Sanz M.
Mucositis in irradiated cancer patients: Effects of an antiseptic mouthrinse. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2010 Sep 1;15 (5):e732-8.
<http://www.medicinaoral.com/medoralfree01/v15i5/medoralv15i5p732.pdf>

Received: 24/10/2009
Accepted: 24/12/2009

Article Number: 3253 <http://www.medicinaoral.com/>
© Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689336 - pISSN 1698-4447 - eISSN: 1698-6946
eMail: medicina@medicinaoral.com
Indexed in:
-SCI EXPANDED
-JOURNAL CITATION REPORTS
-Index Medicus / MEDLINE / PubMed
-EMBASE, Excerpta Medica
-SCOPUS
-Indice Médico Español

Abstract

Objective: To assess the effects of an antiseptic, non-alcohol based mouth-rinse containing chlorhexidine and cetylpyridinium chloride, in preventing the oral complications associated to radiation therapy in head-and-neck cancer patients.

Study design: This was a parallel, double blind, prospective, randomized clinical trial. Cancer patients were randomly assigned to one of the two treatments (test mouth-rinse or a placebo). Three visits were scheduled (baseline, 14 and 28 days). Different outcome variables were evaluated: mucositis, plaque and gingival indices, stimulated saliva and salivary pH.

Results: 70 patients were screened and 36 were included. The presence and the degree of mucositis significantly increased in both groups and no significant differences were detected between groups, although the median increase in the placebo group (1.81) at 2 weeks was higher than in the test group (1.20).

Conclusions: Within the limitations of the small sample size, this study suggests that the use of the tested mouth-rinse may lead to some improvements in clinical parameters in patients irradiated for head-and-neck cancer.

Key words: Mucositis, chlorhexidine, cetylpyridinium chloride, head-and-neck tumour, radiotherapy.

Introduction

Every year, approximately 1.3 millions of Europeans are diagnosed of cancer and more than 0.8 millions die of this disease. In Spain, cancer is the main cause of death (90.000 cancer patients per year, 25% of all deaths), according to the information provided by the Ministry of Health in 2006. Oral cancer represents 2-4% of all diagnosed cancers in Spain, and its prevalence ranges between 11.4-17.4% per 100 000 inhabitants. Among the intraoral locations, the tongue (25.1%) and the floor of the mouth (10.2%) are the most common.

Treatment for oral cancer (either radiotherapy and/or chemotherapy) is becoming increasingly effective, but it is associated with both short and long-term secondary side effects. Among these, the most frequent is oral mucositis (OM) (1).

Radio-induced OM develops in almost all patients treated for cancers in the mouth, oropharynx or nasopharynx, and in two thirds of the cancers in the larynx or hypopharynx (2,3). The risk of OM and its severity is related to the characteristics of the radiation therapy, such as dose, field size and fractionation, as well as to the patient's oral hygiene during therapy. Hyper-fractionation and combination with chemotherapy increase the prevalence, severity and duration of OM (2,4).

Radio-induced OM affects mainly non-queratinized oral mucosa, such as lip and buccal mucosae, lateral and anterior mucosae of the tongue, floor of the mouth, and, less frequently, hard palate mucosa (2,4). Early signs of OM include erythema that appears after approximately 10 Gy of cumulative radiation dosage for head and neck (H&N) (4). After 7-10 days, or a cumulative dosage of 30 Gy, ulcers are detected, associated to discomfort and changes in patient dietary habits (2,4). Radio-induced OM lasts for at least 2 weeks after radiation therapy have finished (2,4). The impact of OM can be very important, since patients may need hospitalization or even modifications in their cancer therapy (1-4, 5).

Stokman and coworkers (2), in a meta-analysis of 45 studies and 8 interventions, concluded that "to date, no single intervention completely prevents oral mucositis". However, they identified treatments with significant preventive effect, such as PTA (combination of the antimicrobials polymyxin E, tobramycin and amphotericin B), GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor), oral cooling by means of ice chips, and amifostine. More recently, two systematic reviews on preventive (6) (including 89 studies and 29 interventions) and on therapeutic approaches (7) (with 26 studies) concluded that some benefit could be obtained with certain strategies, such as: amifostine, natural remedies from chinese medicine and hydrolytic enzymes, especially in the prevention and the reduction of its severity. It has been suggested, therefore, that the best approach may be the use of a combined preventive therapy strat-

egy. Following this concept, protocols of oral care for patients in radiotherapy for H&N tumours have developed, including the use of soft tooth brushes, periodic oral health assessments and follow up and the inclusion of dentists in the multidisciplinary team (8).

The mouth of patients under radiotherapy for H&N cancer should be carefully supervised, even before the initiation of the therapy, with the goal of achieving low plaque and gingivitis levels. During therapy, when mechanical plaque control might be difficult or inadequate, chemical plaque control may be beneficial. Among the agents used in chemical plaque control, chlorhexidine (CHX) is the most active, due to its wide spectrum (including yeasts) and high substantivity. Its safety has been proved in long-term studies, although the occurrence of side effects is frequent, including tooth staining and soft tissue and taste alterations. Studies with CHX have demonstrated its capacity to prevent oral complications, such as the occurrence of chronic or opportunistic infections, including *Candida* sp. Infections, in high risk patients (irradiated patients, patients in chemotherapy or bone marrow transplant recipients) (for review, see (9)).

Usage of CHX mouth rinses may reduce the bacterial and fungal colonization in the mouth (9), and since gram-negative anaerobic bacterial species may have a role in the pathogenesis of OM (10), CHX thus may help to prevent or decrease the severity of OM. Some studies with different designs have already tested the hypothesis (11-15) with variable results that make not possible to confirm or reject the hypothesis (6).

In the last years, new CHX formulations have been marketed, with the goal of reducing secondary effects (e.g. by excluding alcohol from the formulation), or increasing its antimicrobial effect (e.g. by adding other active agents). Among these new formulations, a mouth rinse that combines CHX with cetyl-pyridinium chloride (CPC), and no alcohol, has been tested (16), demonstrating an increase in antibacterial activity. Due to the lack of alcohol and to the increased antimicrobial activity, we hypothesized that the use of this specific mouth rinse may be beneficial for the oral health status in irradiated patients for H&N cancer.

Thus, the aim of this randomised clinical trial was to assess the effects of an antiseptic mouth rinse, with CHX and CPC and no alcohol, in the prevention of oral complications associated to irradiation in H&N cancer patients.

Patients and Methods

Patients

Consecutive patients were selected at the Oncology Radiotherapy Service at the "12 de Octubre" Hospital (Madrid), using the following criteria:

Inclusion criteria: irradiated as part of the therapy of

head-and-neck cancer; aged 18-75; at least 10 teeth; informed consent.

Exclusion criteria: patients already diagnosed of suffering a mucosal pathology, such as lichen or lupus; pregnant women; patients with orthodontic therapy.

Methods

Study design

The study was a parallel, double-blind, prospective, randomised clinical trial.

Patients were screened for compliance with the inclusion and exclusion criteria and once they agreed to participate by signing the IRB approved informed consent; they were entered in the study and appointed for the baseline visit.

The study consisted on three visits:

- Visit 1 or baseline: the day when radio-therapy was started.
- Visit 2: 14 days after baseline.
- Visit 3 or final visit: 28 days after baseline.

- Visit 1. Baseline.

Patients were examined, outcome variables were recorded and samples for microbiology were collected. The following outcome variables were recorded: degree of mucositis, plaque and gingival indices, presence of caries and amounts and pH of saliva.

After this evaluation, all participating patients were randomised and the treatments were allocated by providing the assigned mouth rinse together with the instructions for use. They were then appointed for the next visit according to the study plan.

-Visit 2. 14-day evaluation.

The same sampling and registration of outcome variables were done again, together with an interview with the patient assessing their compliance in using the assigned mouth rinse and the occurrence of any adverse event.

- Visit 3. Final visit after 28 days.

Identical to visit 2, the sampling, registration of outcome variables, compliance and occurrence of any adverse event were carried out.

All the outcome variables were assessment by a single and calibrated examiner, who was blind to the treatment assignment.

Outcome variables

Evaluation of Mucositis. The Scale of the Radiation Therapy Oncology Group/European Organization Research and Treatment of Cancer (RTOG/EORTC) was utilized. This scale assesses the presence of mucositis in different degrees based on the intensity of the affectation, from no lesion (0) to the occurrence of ulceration and/or necrosis (4).

The following criteria categorize this scale from 0 – 4:

0. No lesion.
1. Eritema; may experience mild pain not requiring analgesic.

2. Patchy mucositis that may produce an inflammatory sero-sanguinitis discharge; it may experience moderate pain.

3. Confluent fibrinous mucositis; may include severe pain requiring narcotics

4. Ulceration, haemorrhage, or necrosis.

Plaque index

The index proposed by O'Leary and coworkers on 1972 was selected: four surfaces were evaluated per tooth in all teeth. The number of positive surfaces were multiplied for 100, and divided by the total number of surfaces evaluated (IP= plaque positive surfaces / total surfaces).

Gingival index

The index proposed by Ainamo and Bay in 1975 was selected, and it was assessed in four surfaces per tooth in all teeth, as present or absent.

Amount of stimulated saliva (mL)

Sampling of saliva was done through the "expectoration technique". The patients were provided with paraffin that was chewed during 5 minutes. Then they are asked to spit all produced saliva in a graduated tube and the rate of salivary flow is calculated, in mL per minute.

Salivary pH

A small amount of the saliva was collected by means of a pipette and a drop was placed in the yellow part of the Dentobuff Strip® (Orion Diagnostica, Finland), and let to dry for 5 min. Then, the change in colour was evaluated and registered and the salivary pH was calculated. The yellow colour (low buffer capacity, pH of 4 or lower) was coded as 1, green colour (moderate buffer capacity, pH between 4.5 and 5.5) as 2, and the blue colour (high buffer capacity, pH 6 or higher) as 3.

Treatments

Patients included in the study were randomly assigned to one of the two treatments, either test or control. Randomisation was done through a computer-generated list that assigned treatments by numbers. Patients received a number after inclusion, corresponding to a numerically coded mouth rinse. The list and the numbered bottles were provided by the promoter, and the assignation of numbers was made by the researchers in consecutive order. Codes were not opened until the end of the study. Both patients and researchers were blinded throughout the study.

Patients in the test group rinsed with Perio-Aid Tratamiento® (Dentaid, Cerdanyola del Valles, Spain) composed of 0.12% CHX and 0.05% CPC as active ingredients. Patients in the control group rinsed with a placebo mouth rinse, identical to the test product but without the active components. Both formulations lacked any alcohol.

All patients received written instructions on the use of their assigned treatment. In brief, they should carry out their usual tooth-brushing and oral hygiene proce-

dures, and then they should rinse with 15 mL of the assigned product, for 30 second, twice a day (morning and evening).

Statistical analyses

The study primary outcome was the occurrence and the changes in the degree of mucositis according to the described scale. These changes were evaluated by means of the chi-square test with the Yates's correction. Comparisons between groups were assessed by means of the Mann-Whitney test.

As secondary outcome variables, plaque and gingival indices were evaluated inter- (both at each visit and in changes between visit) and intra-group. Intergroup changes were compared by means of the Mann-Whitney test, while intra-group changes were studied with the Wilcoxon test.

The changes in the amount of saliva in mL were assessed by the t-test. The salivary pH was evaluated in an identical manner.

Results

Demographic data

A total of 70 consecutive patients were screened for inclusion, from May 2004 to May 2007. Finally, 36 pa-

tients (32 male and 4 female patients) were included. All suffered from head-and-neck carcinoma (most of them squamous cells carcinomas), and their oncology therapy included radiation in doses ranging from 50-80 Gy, delivered in 5 periods. From this population at baseline (18 in the placebo group-mean age 54.3 ± 16.1 , 17 males, 6 smokers- and 18 in the test group-mean age 49.4 ± 15.4 , 15 males, 3 smokers), 31 patients (16 in the placebo and 15 in the test group) completed the 2-week visit and 26 the 4-week visit (12 in the placebo and 14 in the test group). Reasons for drop-outs were: one patient in the placebo group died, one patient in the test group needed surgery and another had to be admitted at the Hospital. The rest of the drop-outs were related to the difficulties for patients to comply with the appointments due to their health-related problems.

Clinical outcome variables (Table 1)

Out of the two patients with mucositis at baseline in the placebo group, one showed degree 1 and the other degree 4. The 5 positive patients in the test group showed degrees 1, 2, 3 (2 patients) and 4, respectively. After 2 weeks, 9 placebo patients experienced an increase in the degree of mucositis, and no changed was observed in 7 patients, with a median change of 1.5 score points.

Table 1. Changes in clinical outcome variables: degree of mucositis, plaque index and gingival index.

Clinical variables		placebo			test		
		baseline-2weeks	baseline-4weeks	2weeks-4weeks	baseline-2weeks	baseline-4weeks	2weeks-4weeks
Degree of mucositis	n evaluated	16	12	12	15	14	14
	no change	7	2	4	7	5	10
	increase	9	9	5	8	9	4
	decrease	0	1	3	0	0	0
	median	1,5	2	0	1	1	0
Plaque index *	n evaluated	12	9	9	12	13	12
	mean	-0,44	-0,70	-0,26	-0,59	-0,56	-0,05
	sd	0,61	0,94	0,65	0,89	0,81	0,30
	p value Wilcoxon	0.0269	0.0547	0.1484	0.0137	0.0081	0.5693
	p value MannWhitney [^]	> 0.9999	0.6642	0.4773			
Gingival index *	n evaluated	12	9	9	12	12	12
	mean	-0,26	-0,63	-0,37	-0,14	-0,17	-0,03
	sd	0,46	0,68	0,39	0,42	0,36	0,29
	p value Wilcoxon	0.0322	0.0273	0.0234	0.4238	0.1230	0.8984
	p value MannWhitney [^]	0.4023	0.0880	0.0427			

* Negative values mean decrease. [^] Inter group comparison. sd, standard deviation. In Bold, statistically significant differences.

In the test group, 8 patients suffered an increase and 7 no change, being the median 1. The statistical comparison showed no significant differences between the medians of the groups ($p=0.381$), although higher mean values were observed in the placebo group (1.81 versus 1.20). After 4 weeks, 9 placebo patients demonstrated an increment from baseline, two remained unchanged and one showed a decrease. The median of the increase was 2 score points. In the test group, 9 showed increase and 5 no change, being the median change of 1. No significant differences were detected ($p=0.772$). The mean change was similar (1.75 versus 1.71). In regards to the changes between 2 and 4 weeks, in the placebo group, 5 patients increased, 3 decreased and 4 did not change. In the test group, no changes were detected for 10 patients and 4 experienced an increase. The median change was 0, while the mean was higher for test patients (0.64)

than for placebo patients (0.25). No significant differences were detected ($p=0.779$).

Plaque levels were significantly reduced in both groups after 2 weeks ($p<0.05$) and after 4 weeks ($p\leq 0.05$). When test and placebo groups were compared, differences were not statistically significant either at each study visit or in the changes between visits.

Gingivitis levels were reduced in both groups, but only reached the level of statistical significance in the control group ($p<0.05$). Differences between groups were statistical significant in the additional reduction between 2 and 4 weeks, corresponding to higher reduction in the control group.

Salivary outcome variables (Table 2)

Stimulated salivary flow was reduced in both groups from baseline to 2 weeks, although not reaching the level of significance. From 2 to 4 weeks, patients in the

Table 2. Changes in salivary outcome variables: referred hiposialosis, stimulated saliva and salivary pH.

Salivary outcome variables		placebo			test		
		baseline-2weeks	baseline-4weeks	2weeks-4weeks	baseline-2weeks	baseline-4weeks	2weeks-4weeks
Changes in referred hiposialosis	evaluated	15	10	10	14	14	14
	no change	9	7	10	9	8	13
	increase	6	3	0	5	6	1
	decrease	0	0	0	0	0	0
	median	0	0	0	0	0	0
	p value chi-square [^]	1	0,8307	1			
Changes in stimulated saliva in mL *	evaluated	9	9	8	8	7	9
	mean	-2,20	-1,93	0,11	-2,19	-5,00	-1,89
	max	0,1	0,5	1	4	-0,5	0
	min	-9	-8	-1,5	-11	-14	-5
	sd	3,17	3,29	0,90	4,33	4,79	1,88
	p-value t-test	0,07	0,11	0,73	0,26	0,03	0,02
	p value t-test [^]	0,99	0,18	0,02			
Changes in salivary pH	evaluated	9	8	8	9	7	8
	n(-2)	1	3	1	2	2	0
	n(-1)	4	3	2	2	2	0
	n(0)	4	2	4	5	3	8
	n(+1)	0	0	1	0	0	0
	p value chi-square	0,22	0,69	0,44	0,46	0,71	0,003
	p value chi-square [^]	0,57	0,76	0,15			

* Negative values mean decrease. ^ Inter group comparison. sd, standard deviation. In Bold, statistically significant differences.

test group showed an additional significant ($p=0.02$) decrease. Differences between baseline and 4 weeks were also significant in this group ($p=0.03$). When both groups were compared, the differences in the changes between 2-4 weeks were statistically significant ($p=0.02$).

Four patients in the placebo group and 7 patients in the test group referred hyposialosis at baseline. No significant differences were detected at baseline, 2 weeks or 4 weeks. Approximately one third of the patients in both groups (6 in control group, and 5 in the test group) reported an increase in hyposialia between baseline and 2 weeks, after the irradiation treatment started. No additional changes were detected from 2 to 4 weeks, except for one patient in the test group. No significant differences were detected between groups at each visit or in the changes between visits, although a higher level of hyposialosis was observed in test patients at baseline.

With regards to salivary pH, the buffer capacity of saliva decreased from baseline to 2 weeks in both groups. An additional decrease was observed for the control group from 2 to 4 weeks, while no changes were found in the test group. Differences between groups in the changes 2 weeks-4 weeks, were statistically significant ($p=0.003$). However, it should be noted that the situation at baseline was also different, although not statistically significant, with a worse condition in the test group.

Adverse effects

No relevant adverse effects were reported in any group.

Discussion

The results of the present study have shown some benefits in using a non-alcohol, CHX and CPC mouth rinse in patients undergoing radiation therapy as part of the treatment of a head-and-neck cancer. These results, however, should be interpreted with caution, due to the heterogeneity of the patient sample and the inherent difficulties when enrolling patients with severe health conditions in clinical trials.

There are many confounding factors that may have influenced the results, such as:

- The total radiation dose and treatment regimen. In most patients it ranged between 50-70 Gy, fractionated in 5 weekly sessions of 2 Gy/session, aiming at reducing the secondary effects and at facilitating the oxygenation of the tumoral cells. Since radiation damage is anatomically site-specific, its toxicity is localized to the irradiated tissue volumes. The degree of damage will be dependent on factors related to the treatment regimen, such as the type of radiation used, the total administered dose, and the field size in relation to the fractionation. Even for HNT, the radiation will depend on the location and extension of the tumour, with important differences for a T1 N0 M0 as compared with a T3 N2 M0 of tongue, or between a cancer of cavum and a tongue base carcinoma.

- The tumour type, clinical stage, histology, location, extension... and the existence of previous or concomitant chemotherapy also provides a high degree of heterogeneity in the patient sample.

- The patient systemic status usually deteriorated during the oncology therapy. The ensuing secondary effects, such as mucositis were associated with pain, haemorrhage and infection, which precluded a normal diet and an adequate oral hygiene. Even the incidence of candidiasis in a neutropenic patient may lead to hospitalization and to the temporary suspension of the radiotherapy. These problems precluded some patients from continuing the study and therefore, to comply with the programmed study visits.

- Concomitant oral care, since patients were using, as part of the hospital protocols, other mouth rinses (0.1% hexetidine with and without alcohol,...) with different active ingredients that may not be considered as very active, but could have influenced the results.

- Patient habits, such as oral hygiene habits, alcohol consumption, smoking habits...

CHX mouth rinses in the prevention of oral mucositis have been evaluated in at least 9 randomized clinical trials (2, 11-14, 17-20), but the outcomes were quite different. From these studies, 7 were included in a meta-analysis (2), that showed no effect of chlorhexidine in the prevention of mucositis in chemotherapy and radiotherapy patients (odds ratio 0.7; 95% confidence interval 0.43-1.12).

Out of these 7 studies, three evaluated the effect of CHX in patients under radiotherapy. In one of them (12), 30 patients receiving high-dose head-and-neck radiation therapy were evaluated. A 0.12% CHX digluconate mouth rinse was evaluated (15 mL, 3 times a day) and no differences were observed in oral mucositis ("presence of mucositis" in categories ranging 0-4) between the control and CHX groups, although reductions in oral microflora were observed in the CHX group. Another study (13) suggested that a CHX mouthwash was detrimental in the management of mucositis. Finally, in the third study (15,19), a 0.1% CHX mouthrinse was evaluated, and 30 HNT patients were included, who rinsed four times per day with the assigned product. No differences were observed between the two study groups in the development and severity of mucositis.

The results of this clinical investigation, however, suggest clinical benefits in the use of the provided antiseptic oral rinse. One of the explanations for these positive results may be related to the improved formulation of the tested product that has shown higher activity (16). The potential benefit of the prophylactic rinse with the tested product, rather than on a direct effect upon oral mucositis, may be through the control of oral microorganisms together with the reduction in the occurrence of oropharyngeal candidosis. In addition, it is important

to provide these patients with supplementary supportive measures including dietary recommendations, such as strong emphasis on maintaining the nutrition and the use of a soft diet and the avoidance of irritants such as tobacco, alcohol or spices. It should be pointed out that the results of the present study should be interpreted with caution, due to all the limiting factors previously enumerated and the reduced sample size.

Conclusions

We can conclude that, within the limitations of the small sample size, this study suggests that the use of a 0.12% CHX and 0.05% CPC mouth rinse may lead to some improvements in clinical parameters in patients irradiated for head-and-neck cancer.

References

- Caribé-Gomes F, Chimenos-Küstner E, López-López J, Finestres-Zubeldia F, Guix-Melcior B. Dental management of the complications of radio and chemotherapy in oral cancer. *Med Oral*. 2003;8:178-87.
- Stokman MA, Spijkervet FK, Boezen HM, Schouten JP, Roodenburg JL, de Vries EG. Preventive intervention possibilities in radiotherapy- and chemotherapy-induced oral mucositis: results of meta-analyses. *J Dent Res*. 2006;85:690-700.
- Puyalt Casado M, Jiménez Martínez C, Chimenos Küstner E, López López J, Juliá A. A protocol for the evaluation and treatment of oral mucositis in patients with hematological malignancies. *Med Oral*. 2003;8:10-8.
- Scully C, Sonis S, Diz PD. Oral mucositis. *Oral Dis*. 2006;12:229-41.
- Stokman MA, Spijkervet FK, Burlage FR, Dijkstra PU, Manson WL, de Vries EG, et al. Oral mucositis and selective elimination of oral flora in head and neck cancer patients receiving radiotherapy: a double-blind randomised clinical trial. *Br J Cancer*. 2003;88:1012-6.
- Worthington HV, Clarkson JE, Eden OB. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;4:CD000978.
- Clarkson JE, Worthington HV, Eden OB. Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;2:CD001973.
- Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer*. 2007;109:820-31.
- Addy M, Moran JM. Clinical indications for the use of chemical adjuncts to plaque control: chlorhexidine formulations. *Periodontol*. 2000. 1997;15:52-4.
- Wijers OB, Levendag PC, Harms ER, Gan-Teng AM, Schmitz PI, Hendriks WD, et al. Mucositis reduction by selective elimination of oral flora in irradiated cancers of the head and neck: a placebo-controlled double-blind randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;50:343-52.
- Dodd MJ, Larson PJ, Dibble SL, Miaskowski C, Greenspan D, MacPhail L, et al. Randomized clinical trial of chlorhexidine versus placebo for prevention of oral mucositis in patients receiving chemotherapy. *Oncol Nurs Forum*. 1996;23:921-7.
- Ferretti GA, Raybould TP, Brown AT, Macdonald JS, Greenwood M, Maruyama Y, et al. Chlorhexidine prophylaxis for chemotherapy- and radiotherapy-induced stomatitis: a randomized double-blind trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1990;69:331-8.
- Foot RL, Loprinzi CL, Frank AR, O'Fallon JR, Gulavita S, Tewfik HH, et al. Randomized trial of a chlorhexidine mouthwash for alleviation of radiation-induced mucositis. *J Clin Oncol*. 1994;12:2630-3.
- Pitten FA, Kiefer T, Buth C, Doelken G, Kramer A. Do cancer patients with chemotherapy-induced leukopenia benefit from an antiseptic chlorhexidine-based oral rinse? A double-blind, block-randomized, controlled study. *J Hosp Infect*. 2003;53:283-91.
- Spijkervet FK, Van Saene HK, Panders AK, Vermey A, Van Saene JJ, Mehta DM, et al. Effect of chlorhexidine rinsing on the oropharyngeal ecology in patients with head and neck cancer who have irradiation mucositis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1989;67:154-61.
- Herrera D, Roldán S, Santacruz I, Santos S, Masdevall M, Sanz M. Differences in antimicrobial activity of four commercial 0.12% chlorhexidine mouthrinse formulations: an in vitro contact test and salivary bacterial counts study. *J Clin Periodontol*. 2003;30:307-14.
- Cheng KK, Chang AM. Palliation of oral mucositis symptoms in pediatric patients treated with cancer chemotherapy. *Cancer Nurs*. 2003;26:476-84.
- Dodd MJ, Dibble SL, Miaskowski C, MacPhail L, Greenspan D, Paul SM, et al. Randomized clinical trial of the effectiveness of 3 commonly used mouthwashes to treat chemotherapy-induced mucositis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2000;90:39-47.
- Spijkervet FK, Van Saene HK, Van Saene JJ, Panders AK, Vermey A, Mehta DM. Mucositis prevention by selective elimination of oral flora in irradiated head and neck cancer patients. *J Oral Pathol Med*. 1990;19:486-9.
- Epstein JB, Vickars L, Spinelli J, Reece D. Efficacy of chlorhexidine and nystatin rinses in prevention of oral complications in leukemia and bone marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1992;73:682-9.

Acknowledgements

The authors want to thanks the personnel working at the Oncological Radiotherapy Service "Hospital 12 de Octubre" (Madrid, Spain).

ESTUDIO 2

6. 2 ESTUDIO 2.

Lanzós I., Herrera D., Santos S., O'Connor A., Peña C., Lanzós E., Sanz M. *Microbiological effects of an antiseptic mouthrinse in irradiated cancer patients. Medicina Oral Patología Oral Cirugía Bucal.* 2011 Nov 1; 16(7): e1036-42.

Efectos microbiológicos de un enjuague antiséptico en pacientes irradiados

Objetivo: Valorar el efecto microbiológico de un colutorio para enjuague con clorhexidina al 0,12% y con cloruro de cetilpiridinio al 0,05%, formulado sin alcohol, en pacientes con tratamiento radioterápico con cáncer de cabeza y cuello.

Material y Métodos: Se diseñó un ensayo clínico aleatorizado, paralelo, a doble ciego, prospectivo. Los pacientes fueron asignados de forma aleatorizada a uno de los dos tratamientos: el grupo test usó un colutorio de CHX al 0,12% y CPC al 0,05% sin alcohol; el grupo control empleó un colutorio placebo. Ambos grupos realizarían una higiene oral minuciosa y se enjuagarían con 15 mL/30 segundos/2 veces al día. Se planificaron tres visitas (Basal o visita 1 al inicio del tratamiento RT; Visita 2, a los 14 días; Visita 3, a los 28 días). Los resultados microbiológicos fueron analizados por medio de cultivo y se tomaron muestras de la lengua y mucosa bucal para determinar la presencia de *Candida* spp. y muestras subgingivales de las cuatro localizaciones con peor situación clínica para determinar la presencia de patógenos periodontales. Las variables microbiológicas fueron comparadas por medio de los test Mann-Whitney, Wilcoxon y chi-square.

Resultados: Se incluyeron 36 pacientes en el estudio. El grupo test mostró reducción en la detección de *Candida* spp. en las muestras de mucosa desde basal a las 4 semanas ($p = 0,05$) y desde las 2 a las 4 semanas ($p = 0,09$) mostrando una tendencia hacia la significación estadística. En las muestras de la lengua la disminución no fue estadísticamente significativa. En ambos grupos la cantidad total de bacterias disminuyó desde basal a la visita de las 2 semanas, mientras que ocurrieron cambios mínimos entre las 2 y las 4 semanas. A nivel subgingival, el grupo test mostró una disminución estadísticamente significativa en la frecuencia de detección de *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *C. rectus* y *E. corrodens*.

Conclusiones: Dentro de las limitaciones del estudio, debido al pequeño tamaño de la muestra, los resultados sugieren que el empleo del colutorio evaluado puede permitir mejorías en los parámetros microbiológicos en pacientes irradiados con cáncer de cabeza y cuello.

Journal section: Periodontology

Publication Types: Research

doi:10.4317/medoral.17234

<http://dx.doi.org/doi:10.4317/medoral.17234>

Microbiological effects of an antiseptic mouthrinse in irradiated cancer patients

Isabel Lanzós ¹, David Herrera ², Sagrario Santos ¹, Ana O'Connor ³, Carmen Peña ⁴, Eduardo Lanzós ⁵, Mariano Sanz ²

¹ Master in Periodontology, Faculty of Odontology, University Complutense, Madrid, Spain

² Full-time Professor, ETEP Research Group, University Complutense, Madrid, Spain

³ Laboratory Technician, Faculty of Odontology, University Complutense, Madrid, Spain

⁴ Adjunct Physician, Oncology Radiotherapy Service, Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain

⁵ Head of Service, Oncological Radiotherapy Service, Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain

Correspondence:

Faculty of Odontology
Universidad Complutense
Plaza Ramón y Cajal, s/n
28040 Madrid SPAIN
davidher@odon.ucm.es

Lanzós I, Herrera D, Santos S, O'Connor A, Peña C, Lanzós E, Sanz M.
Microbiological effects of an antiseptic mouthrinse in irradiated cancer patients Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2011 Nov 1;16 (7):e1036-42.
<http://www.medicinaoral.com/medoralfree01/v16i7/medoralv16i7p1036.pdf>

Received: 02/08/2010

Accepted: 14/11/2010

Article Number: 17234 <http://www.medicinaoral.com/>
© Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689336 - pISSN 1698-4447 - eISSN: 1698-6946
eMail: medicina@medicinaoral.com
Indexed in:
Science Citation Index Expanded
Journal Citation Reports
Index Medicus, MEDLINE, PubMed
Scopus, Embase and Emcare
Indice Médico Español

Abstract

Objective: To assess the microbiological effects of an antiseptic, non-alcohol based mouth-rinse containing chlorhexidine and cetylpyridinium chloride, in patients undergoing radiation therapy for head-and-neck cancer.

Study Design: This was a parallel, double-blind, prospective, randomized clinical trial, including patients irradiated as part of the therapy of head-and-neck cancer, aged 18-75, with at least 10 teeth, and willing to sign an informed consent. Cancer patients were randomly assigned to one of the two treatments (test mouth-rinse or a placebo). Three visits were scheduled (baseline, 14 and 28 days). Microbiological findings were evaluated in tongue, mucosa and subgingival samples, by means of culture. Microbiological variables were assessed by means of the Mann-Whitney, Wilcoxon and chi-square tests.

Results: 70 patients were screened and 36 were included. The detection of *Candida* species in mucosa and tongue samples showed significant reductions in the test group. Total bacterial counts decreased in both groups from baseline to the 2-week visit, while minor changes occurred between 2 and 4 weeks (effects on *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *C. rectus*, *E. corrodens*).

Conclusions: Within the limitations of the small sample size, this study suggests that the use of the tested mouth-rinse may lead to improvements in microbiological parameters in patients irradiated for head-and-neck cancer.

Key words: Mucositis, head-and-neck tumour, radiotherapy, chlorhexidine, cetyl-pyridinium chloride, microbiology.

Introduction

Oral mucositis and xerostomia are the most common complications in patients undergoing non-surgical therapy of cancer (1). Changes in quantity and/or quality of saliva may make difficult for the patient to eat or to use dentures, and it also leads to changes in the oral microbiology. The reductions in pH and in the buffer capacity may favour the overgrowth of opportunistic species (2,3).

There is a scarcity of data on the effects of radiotherapy in the oral microbiota. In irradiated patients a higher prevalence of *Candida* species colonization in the oral cavity was reported, when compared to healthy controls (4). A study from Leung et al. (3) found that the subgingival microflora from shallow pockets in irradiated patients was similar to that of gingivitis in systemically healthy patients, but with a tendency to show the overgrowth of non-typical oral species, including fungi. When irradiated patients were evaluated 6 months after cancer therapy (5), a transient colonization with aerobic and anaerobic facultative rods and gram-negative cocci was observed. Six to eight months after therapy, *Candida* sp. and especially enterics were more frequently detected in previously irradiated patients, as compared with controls (6). Other studies have focussed on the changes in caries-associated microflora. One group reported a high incidence of caries "radiation caries", due to the long-term radiotherapy-induced changes in the microflora (7). In another study, an overgrowth of *Streptococcus mutans* was not observed, but other non-mutans streptococci were isolated (8), in contrast to another study in children aged 4-15 years, which reported significantly higher *S. mutans* counts as compared with controls (9).

Numerous studies in systemically healthy patients have demonstrated that chlorhexidine (CHX) can reduce bacterial and mycotic colonization of the oral cavity (10). Different CHX formulations have been recently introduced in the market with the aim of reducing its side effects (for example, by eliminating alcohol from the formulations) or to increase its antimicrobial activity (for example, by adding new active agents). However, these new formulations must demonstrate the bio-availability of CHX and therefore, its antimicrobial activity. One of these new formulations lacking alcohol content and combined with an additional active agent (cetylpyridinium chloride, CPC), has been marketed (PerioAid Tratamiento® and PerioAid Mantenimiento®, Dentaid, Cerdanyola del Vallés, Spain) and proved to be both safe and effective, at standard 0.12% concentration (11,12) or even at a lower concentration (0.05%) (13,14).

In summary, radiotherapy for HNT induces important oral side effects, such as xerostomia and mucositis, and these changes may favour mucosal and saliva colonization by opportunistic microorganisms (*Candida* sp.), as

well as the overgrowth of anaerobic bacterial species, with the subgingival flora as primary niche. Our hypothesis is that the use of an effective antiseptic mouth rinse (combining CHX and CPC) would prevent this overgrowth and may help to maintain a more health-related flora in the mouth. It is, therefore, the objective of investigation was to assess the microbiological effects of an antiseptic, non-alcohol based, mouth rinse containing CHX and CPC, in head-and-neck cancer patients under irradiation therapy. Clinical results have described in a previous paper (15)

Patients and Method

Patients

A total of 70 Consecutive patients were selected at the Oncology Radiotherapy Service at the "12 de Octubre" Hospital (Madrid), using the criteria already described in Lanzos et al. (15), including patients irradiated as part of the therapy of head-and-neck cancer, aged 18-75, with at least 10 teeth, and willing to sign an informed consent. Patients were excluded if they were already diagnosed of suffering a mucosal pathology, such as lichen or lupus.

Finally, 36 patients (32 male and 4 female patients) were included. All suffered from head-and-neck cancer and their oncology therapy included radiation in doses ranging from 50-80 Gy, delivered in 5 periods. In the test group, the patients mean age was 49.4 (standard deviation-sd-15.4) ranging 24-72. In the control group the mean age was 54.3 (sd 16.1) with a range between 24-75. Only one female was enrolled in the control group, and three in the test group. Three test patients and six control patients were smokers at the baseline.

Methods

Study design

The study was a parallel, double-blind, prospective, randomised clinical trial.

Patients were screened for compliance with the inclusion and exclusion criteria and once they agreed to participate by signing the IRB (Institutional Review Board) approved informed consent; they were entered in the study and appointed for the baseline visit.

The study consisted on three visits:

- Visit 1 or baseline: the day when radio-therapy was started.
- Visit 2: 14 days after baseline.
- Visit 3 or final visit: 28 days after baseline.
- Visit 1. Baseline. Patients were examined, outcome variables were recorded and samples for microbiology were collected. After this evaluation, all participating patients were randomised and the treatments were allocated by providing the assigned mouth rinse together with the instructions for use. They were then appointed for the next visit according to the study plan.
- Visit 2. 14-day evaluation. The same sampling and

registration of outcome variables were done again, together with an interview with the patient assessing their compliance in using the assigned mouth rinse and the occurrence of any adverse event.

- Visit 3. Final visit after 28 days. Identical to visit 2, the sampling, registration of outcome variables, compliance and occurrence of any adverse event were carried out.

All the outcome variables were assessed by a single and calibrated examiner, who was blinded to the treatment assignment.

Outcome variables

Evaluation of Mucositis

The Scale of the Radiation Therapy Oncology Group/ European Organization Research and Treatment of Cancer (RTOG/EORTC) (16) was utilized. The clinical results have been described in other paper (15).

Tongue samples

Samples from the tongue dorsum were obtained by means of a tongue scraper (Halita®, Dentaid, Cerdanyola del Vallés, Spain), and a standardised loop of 0.5 mm. The methods were identical to those described in (13). Briefly, the scraper was used to take tongue coating from the dorsum of the tongue, and the loop was used to collect a standardised amount of the coating from the scraper. This amount was transferred to a 1 mL Reduced Transport Fluid or RTF (17) vial and transported to the laboratory. At the laboratory, the sample was dispersed, serially diluted and inoculated on agar Saboreaud, to detect *Candida* species.

Mucosa samples

Samples from the buccal mucosa were obtained by gentle striking of the buccal mucosa in both sides with a cotton swab, for a few seconds. After that, the cotton swab was kept in its transport tube with 2 mL of RTF, and was transported to the laboratory, where the samples were processed as described for tongue samples.

Subgingival samples

Subgingival samples were collected from four selected sites. Sites with the worse clinical condition were selected, based on probing pocket depth and bleeding, considering also ease of access to avoid contamination, and usually mesio-buccal sites were selected. At sites, supragingival plaque was carefully removed to avoid bleeding using sterile gauze and / or curettes. Then, these sites were dried with sterile cotton rolls and gentle air drying. Two consecutive sterile paper points (medium size, Maillefer, Ballaigues, Switzerland) were inserted as deep as possible in the pocket, and left in place for 10 seconds. The paper points were transferred to a vial containing 1.5 mL of RTF, and pooled with all the other paper points. The vial was sent to the laboratory and processed within 24 hours. At the laboratory, vials were vortexed (30 seconds), serially diluted, and plated in two different media: Blood agar medium (No. 2 of Oxoid; Oxoid Ltd., Basingstoke, England), with

5% horse blood, and haemin (5 mg/l) and menadione (1 mg/l) and Dentaid-1 medium (18). The blood agar plates were studied after 7 and 14 days of anaerobic incubation (80% N₂; 10% H₂; 10% CO₂ at 37°C); and the Dentaid-1 plates after 3-5 days of 37°C incubation in air with 5% CO₂. Plates were carefully examined for the identification of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia/nigrescens*, *Tannerella forsythia*, *Parvimonas micra*, *Capnocytophaga* sp., *Eikenella corrodens* and *Fusobacterium* sp., based on the morphology of the colony and using different standard biochemical tests to confirm the initial identification (RAPID ANA II). Other relevant colonies (those representing an important proportion of the flora) will be also isolated for further characterization. Colonies of each bacterial species will be counted, as will be the total number of colonies in a representative plate (between 30 to 300 colonies). Counts of *A. actinomycetemcomitans* will be performed on Dentaid-1 plates, based on its typical colony morphology, a catalase reaction and a set of specific enzymes. Additionally, any colony growing on Dentaid-1 medium, suspected of being an enteric rod, will be isolated. Dentaid-1 medium, as TSBV medium (19), have demonstrated excellent recovery of *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonadaceae* species. Suspect non-oral, gram-negative, facultative anaerobic rods (20) will be subcultured on McConkey agar, purified and classified using a commercial identification kit system (API 20 E, Baxter Healthcare, West Sacramento, CA, USA). The panels and bacterial inoculae will be prepared following the recommendations of the manufacturer, and incubated for 18-24 hours at 35°C in non-CO₂ incubator. Bacterial speciation, based on 34 taxonomic test reactions, was performed using the software provided by the manufacturer.

Treatments

Patients included in the study were randomly assigned to one of the two treatments, either test or control. Randomisation was done through a computer-generated list that assigned treatments by numbers. Patients received a number after inclusion, corresponding to a numerically coded mouth rinse. The list and the numbered bottles were provided by the promoter, and the assignment of numbers was made by the researchers in consecutive order. Codes were not opened until the end of the study. Both patients and researchers were blinded throughout the study.

Patients in the test group rinsed with Perio-Aid Tratamiento® (Dentaid, Cerdanyola del Valles, Spain) composed of 0.12% CHX and 0.05% CPC as active ingredients. Patients in the control group rinsed with a placebo mouth rinse, identical to the test product but without the active components. Both formulations lacked any alcohol.

All patients received written instructions on the use of their assigned treatment. In brief, they should carry out

their usual tooth-brushing and oral hygiene procedures, and then they should rinse with 15 mL of the assigned product, for 30 second, twice a day (morning and evening). Compliance was assessed by asking the patients to return the used bottles and by a brief interview.

Statistical analyses

The primary outcome variables were the presence/absence of pathogens (the most reliable microbiological variable in anaerobic culture) and the counts of *Candida* sp. in agar Saboreaud.

Microbiological variables were assessed either as inter-group changes, compared by means of the Mann-Whitney test, or intra-group changes, studied with the Wilcoxon test. The frequency of detection was compared by means of chi-square test.

Changes in the degree of mucositis were evaluated by means of the chi-square test with the Yates's correction. Comparisons between groups were assessed by means of the Mann-Whitney test.

The level of significance was established in $p < 0.05$, and tendencies towards significance were considered for $p < 0.1$. No corrections for multiple comparisons were made.

The sample size was estimated, based on previous studies using microbiological outcome variables (21,22), to be of, at least, 15 patients per arm.

Results

Demographic data

Demographic data of the population has been described in the Material and Methods section. No statistically significant differences were detected in demographic data between groups.

Detection of *Candida* spp. in mucosa (Table 1)

In mucosa samples, minor changes were detected in the control group throughout the whole study period. Conversely, reductions were observed in the test group, from baseline to 4 weeks ($p = 0.05$) and from 2 weeks to 4 weeks ($p = 0.09$) that showed a tendency towards statistical significance.

Detection of *Candida* spp. in tongue samples (Table 2)

In tongue samples, a similar trend was found: minor changes or increases in the control group, while important reductions in the test group. However, none of the differences were statistically significant.

Microbiological findings in subgingival samples

Total bacterial counts decreased in both groups from baseline to the 2-week visits, while minor changes occurred between 2 and 4 weeks. No statistically significant differences were detected both in intra- or inter-group comparisons (Table 3).

The most frequently isolated bacterial species at baseline were *F. nucleatum* (68.8-85.7%), *P. intermedia* (50.0-71.4%) and *P. gingivalis* (42.9-43.8%). They also represented the highest proportions of flora (Table 4).

P. gingivalis demonstrated a clear decrease in prevalence from baseline to 4 weeks ($p = 0.007$) in the test group, while the placebo group did not show variations. Intergroup differences after 4 weeks were statistically significant ($p = 0.023$).

P. intermedia showed an increase in frequency of detection in the placebo group, and minor changes in the test group, leading to significant differences in the intergroup comparison at the 4-week visit ($p = 0.023$).

A similar trend was observed for *C. rectus*, with significant reductions baseline-4 weeks in the test group ($p = 0.031$). The reduction in the frequency of detection

Table 1. *Candida* sp. in mucosa samples (in colony forming units).

CONTROL	baseline	week2	week4	base-w2	base-w4	w2-w4
n	14	10	9	10	9	9
mean	231	30	26	2	-5	-6
SD	542	54	30	25	71	56
TEST	baseline	week2	week4	base-w2	base-w4	w2-w4
n	16	12	11	12	11	11
mean	715	684	38	-7	-716	-708
SD	1188	1178	62	1727	1195	1185
p value*	0.327	0.765	0.760	0.448	0.175	0.131
CONTROL	p value **			> 0.999	0.734	0.734
TEST	p value **			0.844	0.055	0.098

* Mann-Whitney test for intergroup comparison.

** Wilcoxon matched-pairs signed-ranks for intragroup comparison.

Base-baseline, 2w-2 weeks, 4w-4 weeks, SD-standard deviation.

Base-w2, base-w4 and w2-w4, represents changes between visits, with positive values meaning increase and negative values decrease.

Table 2. *Candida* sp. in tongue samples (in colony forming units).

CONTROL	baseline	week2	week4	base-w2	base-w4	w2-w4
n	12	10	9	9	8	9
mean	17	45	136	33	135	86
SD	29	115	377	118	393	258
TEST	baseline	week2	week4	base-w2	base-w4	w2-w4
n	15	12	9	11	8	9
mean	682	376	85	-527	-1102	-324
SD	1826	882	159	2379	2494	1032
p value*	> 0.999	0.974	0.505	0.568	0.279	0.354
CONTROL	p value **			0.195	0.547	0.945
TEST	p value **			0.945	0.312	0.312

* Mann-Whitney test for intergroup comparison.

** Wilcoxon matched-pairs signed-ranks for intragroup comparison.

Base-baseline, 2w-2 weeks, 4w-4 weeks, sd-standard deviation.

Base-w2, base-w4 and w2-w4, represents changes between visits, with positive values meaning increase and negative values decrease.

Table 3. Subgingival samples: total log of colony forming units expressed as mean and standard deviation (SD) per visit and in changes between visits.

		baseline	week 2	week 4	baseline-week 2	baseline-week 4	week 2-week 4
placebo	n	12	10	9	8	7	9
	mean	6.829	6.192	6.278	-0.659	-0.427	0.193
	SD	0.544	0.874	0.71	0.762	0.526	0.616
test	n	13	11	9	8	7	9
	mean	6.331	5.745	5.906	-0.093	-0.017	-0.006
	SD	1.079	0.928	0.89	0.904	0.596	0.537
inter group	t-test	0.165	0.271	0.342	0.197	0.198	0.477

of *E. corrodens* was also statistically significant in the test group both after 2 weeks ($p=0.021$) and after 4 weeks ($p=0.034$).

Minor changes with non significant differences were detected for other bacterial species.

No clear trends were observed for mean counts and mean proportions of flora of bacterial species (Table 4). No overgrowth of other opportunistic species was detected.

Adverse effects

No relevant adverse effects were reported in any group.

Discussion

The results from the present study have shown some relevant microbiological effects when using a non-alcohol, CHX and CPC based mouth rinse, in patients undergo-

ing radiation therapy as part of the treatment of a head-and-neck cancer. These results, however, should be interpreted with caution, due to the limited sample size and the limitations of its calculation, the heterogeneity of the patient sample (including smoking habit) and the inherent difficulties when enrolling patients with severe health conditions in clinical trials. In addition, no clinical effects (15) were associated to the improvements in the microbiological variables.

There are many confounding factors that may have influenced the results, such as: the total radiation dose and treatment regimen; the heterogeneity of the patient sample due to differences in tumour type, clinical stage, histology, location, extension, etc, and the existence of previous or concomitant chemotherapy. Moreover, the deterioration of the patient systemic status during the

Table 4. Subgingival samples: colony forming units (cfu), proportions of flora and frequency of detection of different periodontal pathogens at every study visit.

		<i>A. actinomycetemcomitans</i>			<i>P. gingivalis</i>			<i>P. intermedia</i>		
group	variable	baseline	week 2	week 4	baseline	week 2	week 4	baseline	week 2	week 4
PLACEBO	n samples	14	10	9	14	10	9	14	10	9
	mean cfu	4714	0	0	161700	210540	742867	398451	126720	316360
	mean proportion (%)	0.04	0.00	0.00	6.85	5.70	10.46	4.05	4.84	4.39
	positive samples	1	0	0	6	4	4	10	6	9
	frequency of detection	7.1%	0.0%	0.0%	42.9%	40.0%	44.4%	71.4%	60.0%	100.0%
TEST	n samples	16	12	11	16	12	11	16	12	11
	mean cfu	0	7260	684	178679	144870	0	185076	137830	223320
	mean proportion (%)	0.00	0.05	0.02	0.65	1.41	0.00	0.71	3.64	3.61
	positive samples	0	1	1	7	4	0	8	9	5
	frequency of detection	0.0%	8.3%	9.1%	43.8%	33.3%	0.0%	50.0%	75.0%	45.5%
		<i>P. micra</i>			<i>F. nucleatum</i>			<i>C. rectus</i>		
group	variable	baseline	week 2	week 4	baseline	week 2	week 4	baseline	week 2	week 4
PLACEBO	n samples	14	10	9	14	10	9	14	10	9
	mean cfu	4714	21120	35200	480716	184708	156127	0	660	4400
	mean proportion (%)	0.31	0.98	0.93	6.00	6.51	4.91	0.00	0.03	0.31
	positive samples	2	3	3	12	10	9	0	1	3
	frequency of detection	14.3%	30.0%	33.3%	85.7%	100.0%	100.0%	0.0%	10.0%	33.3%
TEST	n samples	16	12	11	16	12	11	16	12	11
	mean cfu	13613	2145	13140	273137	48351	86220	1246	550	1200
	mean proportion (%)	0.23	1.77	2.57	2.09	4.75	3.14	0.07	0.03	0.03
	positive samples	3	3	4	11	10	7	3	1	1
	frequency of detection	18.8%	25.0%	36.4%	68.8%	83.3%	63.6%	18.8%	8.3%	9.1%
		<i>E. corrodens</i>			<i>T. forsythia</i>			<i>Capnocytophaga</i> sp.		
group	variable	baseline	week 2	week 4	baseline	week 2	week 4	baseline	week 2	week 4
PLACEBO	n samples	14	10	9	14	10	9	14	10	9
	mean cfu	23760	726	29333	10513	0	10267	1933	2640	0
	mean proportion (%)	0.59	0.10	0.25	0.30	0.00	1.02	0.07	0.12	0.00
	positive samples	2	2	1	2	0	2	3	2	0
	frequency of detection	14.3%	20.0%	11.1%	14.3%	0.0%	22.2%	21.4%	20.0%	0.0%
TEST	n samples	16	12	11	16	12	11	16	12	11
	mean cfu	2500	0	0	0	0	0	28875	0	0
	mean proportion (%)	0.22	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.52	0.00	0.00
	positive samples	5	0	0	0	0	0	2	0	0
	frequency of detection	31.3%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	12.5%	0.0%	0.0%

oncology therapy, precluded some patients from continuing the study and therefore, to comply with the programmed study visits.

Previous studies have reported changes in the oral microflora as a consequence of irradiation therapy, including an increase in the detection of *Candida* sp. (2,4,23), an increase in oral colonization of aerobic and anaerobic gram-negative rods and cocci (5), an increase in the detection of caries-associated micro-organisms (7,8,9), and changes in the subgingival microflora with an increase in the presence of non-oral micro-organisms (3,6). In the present study, the use of the evaluated mouth rinse with CHX and CPC, was associated with significant microbiological benefits, both at subgingival (effects on *P. gin-*

givalis, *P. intermedia*, *C. rectus*, *E. corrodens*), tongue (*Candida* sp.), and mucosal (*Candida* sp.) samples. A similar impact, although not statistically significant was reported by Ferretti et al. (21) in the group of 30 irradiated patients, with a reduction in oral streptococci and yeasts in the group using 0.12% CHX, t.i.d. Conversely, in other study also with 30 patients, the group using 0.1% CHX, q.i.d., had similar colonization patterns that the control group in terms of *Candida* sp., staphylococci, and other super infecting microorganisms (22). One of the explanations for the positive results in our study could be related to the improved formulation of the tested product, thus providing higher activity (11,12).

In the present study, three oral niches were samples, the

subgingival niche for the evaluation of anaerobic bacteria and the tongue and saliva for the evaluation of *Candida* sp. The evaluation of the subgingival microflora was selected in order to provide a representative overview of the presence of anaerobic bacteria in the mouth, since most anaerobic bacteria have their primary site in this area and their subgingival presence is associated with its presence in other intraoral sites (13, 24). Anaerobic bacteria could be related with worsen of the mucositis lesions by contamination, especially in the ulcerative phase (25). Conversely, the subgingival area is not the primary site for *Candida* sp. and other intraoral sites were evaluated to assess its presence.

The impact of the use of the evaluated mouth rinse in the detection of *Candida* sp. may suggest that CHX mouth rinse could be a reasonable alternative in the prevention of candidiasis in risk patients. Some authors have also suggested its use in the treatment for oral fungal infections, as alternative for nystatin rinses, clotrimazole or ketoconazole (26).

It is clear that the potential benefit of this preventive regime using an antimicrobial rinse relies more in the control of oral micro-organisms and in the reduction in oropharyngeal candidosis, rather than on a direct effect upon oral mucositis.

Conclusions

Within the limitations of the small sample size, this study suggests that the use of a 0.12% CHX and 0.05% CPC mouth rinse may lead to improvements in microbiological parameters in patients irradiated for head-and-neck cancer.

References

1. Scully C, Sonis S, Diz PD. Oral mucositis. *Oral Dis*. 2006;12:229-41.
2. Jham BC, França EC, Oliveira RR, Santos VR, Kowalski LP, da Silva Freire AR. *Candida* oral colonization and infection in Brazilian patients undergoing head and neck radiotherapy: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007;103:355-8.
3. Leung WK, Jin LJ, Samaranayake LP, Chiu GK. Subgingival microbiota of shallow periodontal pockets in individuals after head and neck irradiation. *Oral Microbiol Immunol*. 1998;13:1-10.
4. Thaweboon S, Thaweboon B, Srithavaj T, Choonharuangdej S. Oral colonization of *Candida* species in patients receiving radiotherapy in the head and neck area. *Quintessence Int*. 2008;39:e52-7.
5. Leung WK, Jin LJ, Yam WC, Samaranayake LP. Oral colonization of aerobic and facultatively anaerobic gram-negative rods and cocci in irradiated, dentate, xerostomic individuals. *Oral Microbiol Immunol*. 2001;16:1-9.
6. Almståhl A, Wikström M, Fagerberg-Mohlin B. Microflora in oral ecosystems in subjects with radiation-induced hyposalivation. *Oral Dis*. 2008;14:541-9.
7. Al-Nawas B, Grötz KA. Prospective study of the long term change of the oral flora after radiation therapy. *Support Care Cancer*. 2006;14:291-6.
8. Tong HC, Gao XJ, Dong XZ. Non-mutans streptococci in patients receiving radiotherapy in the head and neck area. *Caries Res*. 2003;37:261-6.
9. Srithavaj T, Thaweboon S. Determination of oral microflora in irradiated ocular deformed children. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2006;37:991-5.

References with links to Crossref - DOI

10. Ellepola AN, Samaranayake LP. Adjunctive use of chlorhexidine in oral candidosis: a review. *Oral Dis*. 2001;7:11-7.
11. Herrera D, Roldán S, Santacruz I, Santos S, Masdevall M, Sanz M. Differences in antimicrobial activity of four commercial 0.12% chlorhexidine mouthrinse formulations: an in vitro contact test and salivary bacterial counts study. *J Clin Periodontol*. 2003;30:307-14.
12. Quirynen M, Avontrodt P, Peeters W, Pauwels M, Coucke W, van Steenberghe D. Effect of different chlorhexidine formulations in mouthrinses on de novo plaque formation. *J Clin Periodontol*. 2001;28:1127-36.
13. Roldán S, Winkel EG, Herrera D, Sanz M, Van Winkelhoff AJ. The effects of a new mouthrinse containing chlorhexidine, cetylpyridinium chloride and zinc lactate on the microflora of oral halitosis patients: a dual-centre, double-blind placebo-controlled study. *J Clin Periodontol*. 2003;30:427-34.
14. Santos S, Herrera D, López E, O'Connor A, González I, Sanz M. A randomized clinical trial on the short-term clinical and microbiological effects of the adjunctive use of a 0.05% chlorhexidine mouthrinse for patients in supportive periodontal care. *J Clin Periodontol*. 2004;31:45-51.
15. Lanzós I, Herrera D, Santos S, O'Connor A, Peña C, Lanzós E, et al. Mucositis in irradiated cancer patients: effects of an antiseptic mouthrinse. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010;15:e732-8.
16. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31:1341-6.
17. Syed SA, Loesche WJ. Survival of human dental plaque flora in various transport media. *Appl Microbiol*. 1972;24:638-44.
18. Alsina M, Olle E, Frias J. Improved, low-cost selective culture medium for *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *J Clin Microbiol*. 2001;39:509-13.
19. Slots J. Selective medium for isolation of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *J Clin Microbiol*. 1982;15:606-9.
20. Slots J, Feik D, Rams TE. Prevalence and antimicrobial susceptibility of Enterobacteriaceae, Pseudomonadaceae and Acinetobacter in human periodontitis. *Oral Microbiol Immunol*. 1990;5:149-54.
21. Ferretti GA, Raybould TP, Brown AT, Macdonald JS, Greenwood M, Maruyama Y, et al. Chlorhexidine prophylaxis for chemotherapy- and radiotherapy-induced stomatitis: a randomized double-blind trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1990;69:331-8.
22. Spijkervet FK, van Saene HK, Panders AK, Vermey A, van Saene JJ, Mehta DM, et al. Effect of chlorhexidine rinsing on the oropharyngeal ecology in patients with head and neck cancer who have irradiation mucositis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1989;67:154-61.
23. Kuten A, Ben-Aryeh H, Berdicevsky I, Ore L, Szargel R, Gutman D, et al. Oral side effects of head and neck irradiation: correlation between clinical manifestations and laboratory data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1986;12:401-5.
24. Socransky SS, Haffajee AD. Periodontal microbial ecology. *Periodontol*. 2000; 2005;38:135-87.
25. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer*. 2004;100:1995-2025.
26. Hancock PJ, Epstein JB, Sadler GR. Oral and dental management related to radiation therapy for head and neck cancer. *J Can Dent Assoc*. 2003;69:585-90.

Acknowledgements

The authors want to thank the personnel working at the Oncological Radiotherapy Service "Hospital 12 de Octubre" (Madrid, Spain).

Source of Funding

The study was supported by a research grant (contract between University Complutense and Dentaid).

Conflict of Interests

The authors declare that they have no conflict of interests. Supported by a research grant from Dentaid (Cerdanyola del Vallés, Spain)

ESTUDIO 3

6. 3 ESTUDIO 3.

Lanzós I, Herrera D, Lanzós E, Sanz M. A critical assessment of oral care protocols for patients under radiation therapy in the regional university hospital network of Madrid (Spain). *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*. 2015. Aceptado para su publicación.

Evaluación crítica sobre los protocolos de cuidados orales administrados a pacientes con tratamiento radioterápico en diferentes Hospitales Universitarios de Madrid

Objetivo: Evaluar críticamente, bajo la luz de la evidencia científica, los protocolos de cuidados orales recomendados por los diferentes hospitales en pacientes con cáncer de cabeza y cuello que reciben tratamiento radioterápico (RT).

Material y Método: Se solicitó al Servicio de Oncología Radioterápica de nueve Hospitales Universitarios de la Comunidad de Madrid un cuestionario con toda la información relevante sobre los cuidados orales administrados a los pacientes. Las respuestas fueron categorizadas y analizadas. Además, se realizó una búsqueda electrónica para identificar los artículos con mayor rigor científico sobre las medidas preventivas y terapéuticas para manejo de las complicaciones orales derivadas del tratamiento RT.

Resultados: Ocho de los nueve Hospitales respondieron el cuestionario. La información recogida fue tabulada y comparada. Las recomendaciones fueron analizadas mediante búsqueda informática *Medline* y *Cochrane Database*. Los resultados mostraron que en los diferentes hospitales las recomendaciones administradas fueron heterogéneas. Además, algunas de las recomendaciones tienen escaso apoyo científico.

Conclusiones: La presente investigación reveló que algunas de las recomendaciones proporcionadas por los Hospitales fueron diferentes y poco sólidas. Hay evidencia científica para sugerir el empleo de protocolos de cuidados orales en todas las modalidades de tratamiento oncológico con el objetivo de prevenir las posibles complicaciones. Durante el tratamiento oncológico, es

importante monitorizar a los pacientes para manejar la severidad de los posibles efectos secundarios, y evitar cualquier tipo de extracción o cirugía. Después del tratamiento oncológico se debe realizar un seguimiento y tener en cuenta aspectos importantes como la osteoradionecrosis, trismus, caries y valorar el riesgo asociado a la colocación de implantes en estos pacientes.

A critical assessment of oral care protocols for patients under radiation therapy in the regional University Hospital Network of Madrid (Spain)

Isabel Lanzós ¹, David Herrera ¹, Eduardo Lanzós ², Mariano Sanz ¹

¹ ETEP (Etiology and Therapy of Periodontal Diseases) Research Group, University Complutense, Madrid, Spain

² Oncological Radiotherapy Service Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain

Correspondence:
Faculty of Odontology – Complutense University
Plaza Ramón y Cajal, s/n
28040 Madrid
Spain
davidher@ucm.es

Received: 01/05/2015
Accepted: 13/08/2015

Please cite this article in press as: Lanzós I, Herrera D, Lanzós E, Sanz M. A critical assessment of oral care protocols for patients under radiation therapy in the regional University Hospital Network of Madrid (Spain). J Clin Exp Dent. (2015), doi:10.4317/jced.52557

Abstract

Background: This research was aimed to critically evaluate, under the light of the available scientific evidence, the oral care protocols recommended by different hospitals in head and neck cancer (HNC) patients under radiation therapy.

Material and Methods: A questionnaire requesting all the relevant information for the oral care of these patients was sent to the 9 University Hospitals in Madrid. The answers were categorized and analyzed. In addition, an electronic search was conducted to identify the most relevant papers (systematic reviews [SR] and randomized clinical trials [RCTs]) assessing oral care protocols for patients treated for HNC with radiation therapy.

Results: Eight out of nine centers answered the questionnaire and the retrieved information was tabulated and compared. These recommendations were analyzed by a computerized search on MEDLINE and the Cochrane Oral Health Collaboration Database. The results of the analysis clearly shown a great heterogeneity, in terms of oral health care protocols, regarding the management of irradiated patients (for HNC) within the Hospitals of Madrid region. In addition, some of the recommendations lack solid scientific support.

Conclusions: The present survey revealed that the recommendations provided by the different hospitals were clearly different. The available evidence, supported by SR and RCTs, suggested the need of an oral assessment before cancer treatment, in order to prevent and treat dental pathologies and avoiding potential complications; during cancer treatment, it is relevant monitoring the patient in order to decrease the severity of the side effects, and to avoid any tooth extraction or surgery and special attention should be paid to mucositis, xerostomia and candidiasis; after cancer treatment, the following are relevant aspects: the risk of osteoradionecrosis, trismus, caries and the risks associated to dental implants.

Key words: Head and neck cancer, supportive care in cancer, radiotherapy complications, management and oral care on cancer treatment.

Introduction

The treatment of patients suffering from head and neck cancer (HNC) is increasingly more effective. The National Cancer Data Base reflects an increase in the overall survival from 45.5% in 1994 to 53.4% in 2005, with concurrent chemo-radiotherapy (1). These therapies, however, are frequently associated with side effects, both in short- and long-term. Among these side effects, oral pathologies are frequent and a source of impairment of the patient's health and wellbeing (2). Even though there are effective preventive and therapeutic agents to manage these oral complications, there are no standard protocols with evidence based efficacy and the collaboration between the different medical specialists treating these patients and oral health personnel when these patients are hospitalized is usually deficient (3). It is therefore the aim of this descriptive study to assess the existing oral care protocols for the treatment of these patients in a public health hospital network, to analyze their rationale and scientific base and to ultimately provide recommendations based on evidence-based efficacy.

Material and Methods

Two approaches to identify protocols of oral care for irradiated HCN patients were performed, namely a questionnaire for Hospital and a literature review.

-Questionnaire: The Radiotherapy units of the Oncology Services of the University Public Hospital Network in the Region of Madrid (Spain) were contacted (by mail) requesting their protocols in oral care for the treatment of the HNC patients, before, during and after the application of radiotherapy. The received information was properly tabulated and categorized into the different components of the specific protocol.

-Literature review: The evidence base of these recommendations was analyzed by a computerized search on MEDLINE and the Cochrane Oral Health Collaboration Database, analyzing the efficacy of the different specific therapies with special focus on randomized clinical trials (RCTs) and systematic reviews (SRs) that could help in the support the proposed recommendations.

Results

•Results: questionnaire

Eight of the nine (88.8%) University Hospitals in the Region of Madrid answered the request (Ramón y Cajal, Puerta de Hierro, Clínico San Carlos, 12 de Octubre, Gregorio Marañón, La Princesa, La Paz, Hospital de Madrid Clara Campal). In table 1, different oral care therapeutic recommendations provided by each hospital are listed, being the most frequent advices: assessment by dentist, use of alcohol-free antiseptics, adequate hygiene oral (soft toothbrush and fluoride toothpaste), nutritional recommendations, and to avoid drinking and smoking. Regarding the use of rinses, some centers recommended

a particular active agent, while others do not specify the agent or the frequency of use.

Table 2 shows the recommendations for the treatment of mucositis, with seven centers (87.0%) recommending a mixed solution with chamomile and/or bicarbonate. Five centers (62.5%) recommended, in case of pain, the use of analgesics and anti-inflammatory, two centers (25%) recommended topical anesthetics. Four centers (50%) recommended nutritional advice through a nutritionist. One center (12.5%) recommended coating agents of the mucosa. In case of candidiasis only one hospital (12.5%) recommended treatment.

Table 3 lists the recommendations in case of xerostomia. Five hospitals (62.5%) included a general definition of this condition and reported general measures as the increase of water intake and changes in the diet. In four hospitals (50%) different rinsing solutions were recommended. In three hospitals (37.5%) the use of chewing gum, ice cubes, moisturizing lip products and saliva substitutes were recommended. In one hospital (12.5%), the salivary function was analyzed.

•Results: literature review

•Before cancer treatment

- It is highly recommended to perform an oral examination and carry out the proper treatments (if necessary) before the cancer treatment starts (4,5). In this way, the oral problems associated with radiotherapy can be prevented or minimized through the appropriate management, as suggested by the consensus of the National Institute of Health (1989) (4,6). Clinical and radiographic examination is crucial in order to determine the presence of periapical pathology and to evaluate the periodontal and oral health status. For this purpose, both panoramic and selected periapical radiographs should be carried out before radiotherapy treatment (RT).

- It seems essential to have a consultation with the patient's physician to find out more in order to gain a better grasp of the RT (external beam or radioactive implant), RT characteristics (location, size of the treatment field, RT fractionation, total dose), that are fundamental for the overall risk assessment and scheduling any dental intervention required (3).

- Oral hygiene protocols may decrease the incidence, severity and duration of the oral complications. A soft toothbrush and a fluoride toothpaste or gel should be recommended to prevent the accumulation of plaque and tooth demineralization (3). The use of plaque revealers may be useful in order to help the patient in identifying problematic areas. The proper brushing technique must be tailored for each patient, as well as the description of wrong habits and the importance of the control of interdental plaque, either with floss or interdental brushes (7).

- The use of products containing fluoride reduces the risk of caries in patients under RT treatment (4,5). To prevent "rampant" tooth decay, custom trays with neutral

Table 1. Recommendations, for oral care, as administered by the different surveyed centers.

Oral Care	H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8
Assessment by dentist. When?	Yes Ns	Yes BT	Yes BT, DT, AT	No	Yes BT, AT	No	Yes Ns	No
Fluoride application	Yes	Yes	No	No	No	Yes	No	No
Antiseptics Specified?	Yes Ns	Yes CHX	No	Yes Ns	Yes BT, DT, AT	Yes CHX	Yes Chamomile	No
Alcohol-free antiseptics	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No
Oral hygiene techniques	Yes	Yes 3times/day	Yes BT, DT, AT	Yes	Yes BT, DT, AT: 3- 4times/day, 2- 3min	Yes	Yes Tongue hygiene	No
Soft toothbrush	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes BT, DT, AT	Yes	Yes	No
Fluoride toothpaste	No	Yes	Yes	Yes	Yes BT, DT, AT	Yes	Yes	No
Interdental hygiene	No	No	No	No	Yes BT, DT, AT: dental floss 1/day	Yes	No	No
Dental prophylaxis	No	No	No	No	Yes BT, AT: every 3-6months	No	No	No
Fillings	No	Yes BT	No	No	Yes BT, AT	No	No	No
Periodontal Treatment	No	Yes, BT	No	No	Yes BT, AT	No	No	No
Dental prosthesis (recommendations)	No	No	No	No	Yes BT: check fit. AT: do not use removable prosthesis until acute symptoms disappear	Yes BT: check fit	Do not use if inadequate fitting	No
Temporomandibular joint (recommendations)	No	No	No	No	Yes BT,AT: check mobility and daily rehabilitation exercises	Yes BT, DT, AT: mandibular exercises	Yes Rehabilitation exercises	No
Tooth extraction (recommendations)	No	Yes BT: if poor prognosis; DT: avoid. AT: after 1year (minimal trauma, primary wound closure, ATB)	No	No	Yes BT: 2 weeks; AT: after 1year, if required HBO, ATB	Yes BT: if poor prognosis. DT: avoid. AT: after 1year (hemogram, coagulation study; HBO in cases of RT>60Gy; minimal trauma; ATB)	No	No
Nutritionist (recommendations)	Yes Solid foods, mashed; avoid salted, acid, spicy foods; supplemented glutamine	Yes No cariogenic diet	No	Yes	Yes BT and DT: healthy balanced diet; proper hydration	No	Yes No cariogenic diet	No
Avoid drinking and smoking	No	Yes	Yes	Yes	Yes BT, DT, AT	Yes	Yes	No
ORN (recommendations)	No	No	No	No	Yes AT: surgical resection and reconstruction	Yes Remove irritating factors; HBO; Surgical Resection	No	No

***H1: Ramón y Cajal; H2: Puerta de Hierro; H3: Clara Campal; H4: Clínico San Carlos; H5: Gregorio Marañón; H6: 12 Octubre; H7: La Princesa; H8: La Paz.

HBO, hyperbaric oxygen; RT, radiotherapy; CHX, Chlorhexidine; ATB, antibiotic prophylaxis, ORN, osteoradionecrosis; Ns, not specified; BT, Before Treatment; DT, During Treatment; AT, After Treatment.

Table 2. Recommendations, in case of mucositis and candidiasis, as administered by the different surveyed centers.

Advice	H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8
MUCOSITIS								
Oral Rinses	Water + Chamomile + Bicarbonate	No	Chamomile or Bicarbonate	Water + Bicarbonate	Water and salt or bicarbonate	Boiled water + Bicarbonate + Anesthetic	Saline serum or bicarbonate or chamomile	Boiled water + salt + bicarbonate + cortecortin + <i>Scandimbsa</i> + mycostatin
Pain Control	Analgesics & anti-inflammatories. Opiates	Analgesics & anti-inflammatories	No	No	Analgesics & anti-inflammatories	Analgesics. Opiates	Yes	No
Gelclair®	Yes	Yes	No	No	No	No	No	No
Information mucositis	No	Yes	No	No	No	Yes	Yes	No
CHX rinses	No	Yes	No	No	No	No	No	No
Nutritionist	No	Yes Ns	Yes Soft diet, avoid spicy or acid foods. Dietary supplements	No	No	Yes Ns	Yes Avoid certain foods. Dietary supplements	No
Topical Anesthetics	No	No	No	No	Lidocaine 2%	Lidocaine 2%	No	No
Mucosal coating agents	No	No	No	No	Yes	No	No	No
CANDIDIASIS								
Fluconazole	No	No	No	No	Yes	No	No	No
Itraconazole	No	No	No	No	Yes	No	No	No
Miconazole	No	No	No	No	No	No	No	No
Nystatin	No	No	No	No	No	No	No	No
Prostheses hygiene	No	No	No	No	No	No	No	No

H1: Ramón y Cajal; H2: Puerta de Hierro; H3: Clara Campal; H4: Clínico San Carlos; H5: Gregorio Marañón; H6: 12 Octubre; H7: La Princesa; H8: La Paz.

CHX, chlorhexidine; Ns. Not specified.

sodium fluoride gel (1.1%) should be applied for 5 min on a daily basis, beginning the first day of RT and continuing on a daily basis while dry mouth and saliva flow remains low (3).

- Supragingival prophylaxis or subgingival scaling (in patients with periodontitis) (4).
- Treatment of carious or endodontic lesions before cancer treatment (4).
- It is convenient to perform a sialometry to check the salivary flow rate (both resting and stimulated) since it can be altered during treatment.
- Adjustment or modification of removable prosthetics that do not properly fit, in order to avoid erosions or mucosal lesions.
- Tooth extractions: the criteria for tooth extractions are not universally accepted and should be subjected to clinical judgment (4). Tooth extraction must be non-traumatic and obtaining primary closure, allow ten days between

extraction date and granulocyte count $<500/\text{mm}^3$, avoid intra-alveolar hemostatic packing agents, and platelet transfusion if platelet count $<40,000/\text{mm}^3$, or prophylactic antibiotics if granulocyte count $<2,000/\text{mm}^3$ (4).

•During cancer treatment

Monitoring the patients during cancer treatment must be increased in order to decrease the severity of the side effects. It is necessary to instruct the patient to avoid any tooth extraction or oral surgery during cancer treatment. During cancer treatment, when the mechanical control of the plaque becomes more difficult, the use of a chemical plaque control with chlorhexidine (CHX) mouth rinses can be beneficial (8,9) to prevent the occurrence of microbial infections, gingival inflammation, bleeding and to reduce the risk of caries (4,10). Mouth rinses with 0.12% CHX have antibacterial and antifungal properties, resulting in an effective anti-plaque and anti-gingivitis effects. It should be used in formulations with adequate

Table 3. Recommendations, in cases of xerostomia, as administered by the different surveyed centers.

XEROSTOMIA	H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8
General Information	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No
Increase water intake	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No
Candy or gum	No	No	Yes	Yes	No	No	Yes	No
Ice	No	No	Yes	Yes	No	No	Yes	No
Rinses	Yes Xerostom®	No	Yes Alcohol-free	Yes Water + Lemon or thyme infusions	Yes Solutions with salt or bicarbonate	No	No	No
Moisturizing lip products	No	No	Yes	No	Yes	Yes	No	No
Mineralizing solution	No	No	No	No	Yes	No	No	No
Lubricant (moisten the mouth)	No	No	No	No	Yes	No	No	No
Salivary substitutes	No	No	No	No	Yes	Yes	Yes	No
Nutrition	No	No	Yes Mashed foods at ambient temperature.	Yes Soft diet. Avoid dry foods.	Yes	Yes	Soft diet. Avoid spicy foods.	No
Sialometry	No	No	No	No	Yes	No	No	No
Sialogogues	No	No	No	No	No	Yes Pilocarpin®	Yes	No

H1: Ramón y Cajal; H2: Puerta de Hierro; H3: Clara Campal; H4: Clínico San Carlos; H5: Gregorio Marañón; H6: 12 Octubre; H7: La Princesa; H8: La Paz.

bioavailability and without alcohol to avoid tissue irritation (3,10).

*During cancer treatment: mucositis

-The patient must be informed about the possibility that mucositis can occur and the available measures to alleviate it.

- Maintaining proper oral hygiene can reduce its incidence (3,11).

- Avoid smoking and drinking alcohol.

- Remove the prostheses during the acute phase of mucositis, in order to avoid further complications.

- Nutritional support and appropriate hydration (5): small and frequent meals are recommended, favoring foods rich in proteins and calories. The use of foods having soft, pasty or semi-liquid consistency, easy to chew and swallow, with mild flavors at room temperature, are suggested; excluding those spicy, salty, and acidic. It is also helpful to promote liquid intake (2-3 liters/day) (12).

- Pain control: pain can be relieved with the use of topical or systemic anesthetics. In case of mucositis with mild to moderate pain, topical anesthetics such as benzocaine or viscous lidocaine can be used. Topical ste-

roids (diphenhydramine or dexamethasone) are sometimes used to reduce the inflammatory reaction of the oral mucosa (6). Rinses with 0.5% doxepin may be effective in treating pain from oral mucositis (11,13). In the most severe cases, rinses with 2% morphine can keep pain under control (11,13,14).

- Treatment with low-intensity laser reduces the severity of mucositis, as it relieves or cures ulcers (13-16).

- Interventions such as cryotherapy ("chips" of ice) and Keratinocyte Growth Factor (Palifermin®, Swedish Orphan Biovitrum, Stockholm, Sweden) have shown evidences of being beneficial in preventing mucositis in patients irradiated for HNC (2,13). There is strong evidence in favor of 0.5% benzydamine hydrochloride mouth rinses for the prevention of oral mucositis in patients receiving moderate doses of RT for HNC (up to 50 Gy) with or without chemotherapy (CT) (6,13).

*During cancer treatment: xerostomia

Patients with xerostomia should increase fluid intake to 25-30 ml/kg/day, preferably with acid juices to stimulate saliva production; the meals should be moist, soft, with sauces, in the shape of puree, broths and ice creams; a

Table 4. Evidence-based oral care protocol for irradiated patients for head and neck cancer.

BEFORE	DURING	AFTER
Clinical and oral radiographic examination	Monitoring and management the oral effects of cancer treatment every week	Regular dental examination every 3-4 months
Multidisciplinary assessment	To keep a high level of oral hygiene	To keep a high level of oral hygiene
Proper oral hygiene instructions, soft toothbrush, interdental hygiene, fluoride toothpaste	To avoid teeth extractions or surgery	Increased incidence of cavities, plaque and gingival index: -Fluoride products - CHX rinses
Daily application 1.1% sodium fluoride custom tray	Rinses 0.12% CHX (alcohol-free)	To treat specific dental concerns (Prophylaxis, scaling and root planning, dental cavities, prosthesis, hypersensitivity...) Extractions: is not recommended at least 6-12months. HBO to reduce the risk ORN
Supragingival prophylaxis or scaling and root planning treatment	Mucositis prevention: information, proper oral hygiene, avoid smoking and use alcohol, avoid poorly fitting prosthesis, adequate nutritional and hydration support. Cryotherapy, KGF-1, Benzylamine mouthwash Mucositis Treatment: Low intensity laser. Pain control: patient-controlled analgesia with morphine, 2% morphine mouthwash, 0.5% doxepin mouthwash	ORN: HBO appears to reduce the risk. HBO is used before surgery for up to as many 20 daily treatments. Surgery (removal necrotic tissue) is then followed by 10 daily postoperative HBO treatments to maximize healing
Caries treatment	Candida ssp. Infection treatment: drugs totally or partially absorbed by the gastrointestinal tract (fluconazole)	Trismus: mandibular exercises.
Endodontic treatment	Xerostomia: adequate nutritional and hydration support, avoid smoking and consuming alcohol, IMRT, stimulate saliva (pilocarpine), substitutes saliva	Dental Implants: Higher rate failure. Placement 1-2years post-RT, to wait longer before loading
To fit removable dental prosthesis		
Quantitative sialometry		
Measurement mouth opening		
Atraumatic teeth extractions with primary wound closure of teeth with poor prognosis, 10 to 14 days before radiotherapy. Blood Test: complete blood count (CBC)		

CHX, chlorhexidine; IMRT, intensity modulated radiotherapy; ORN, osteoradionecrosis; HBO: hyperbaric oxygen; RT, radiotherapy.

humidifier should be used at night; avoiding smoking and drinking alcohol (12). The intensity-modulated radiotherapy (IMRT) can reduce the adverse effect of xerostomia (5,17). There is no strong evidence for a specific topical treatment being effective for treating the symptoms of dry mouth (18). In patients with residual

salivary function, saliva stimulants (sugarless gum, pilocarpine and cevamaline, that increase the salivary fluid in patients with radio-induced xerostomia) may be useful (5). Patients without salivary function can get benefits from the use of artificial saliva or other fluids to keep the mucosa hydrated.

***During cancer treatment: candidiasis**

For the prevention of oral candidiasis, there is strong evidence that suggests that those drugs totally (fluconazole, ketoconazole, itraconazole) or partially (miconazole, clotrimazole) absorbed by the gastrointestinal tract, can prevent candidiasis in patients irradiated for HNC. There is also evidence that these drugs are more effective than drugs not absorbed by the gastrointestinal tract (19,20).

***After cancer treatment**

A program of post-RT visits shall be scheduled, on a tailored basis, to manage chronic complications and to solve any oral condition that had been postponed (4).

***After cancer treatment: tooth extraction and osteoradionecrosis**

It has been known for a long time that ionizing irradiation, among other factors, can delay skin and bone wound healing and that the healing process is closely related to the radiation doses. After tooth extraction in irradiated HNC patients, the bone healing could be delayed or impaired (21). The impact of osteoradionecrosis (ORN) is lower in patients irradiated by IMRT. It is more frequent in the mandible than in the maxilla. This process can occur spontaneously or it can be caused by trauma (e. g. tooth extraction) or oral infections (4,22). The hyperbaric oxygen (HBO) is considered as an adjunctive therapy for ORN, normally in combination with surgery, and it has been associated with better success rates than surgery alone (3) and reduce the risk of ORN following tooth extraction in the irradiated area (23).

***After cancer treatment: caries, Plaque (PI) and Gingival (GI) indices**

Patients after antineoplastic therapy had higher PI and GI than healthy patients. The prevalence of dental caries in post-RT and post-chemo-RT patients was 24% and 21.4%, respectively (4). The use of fluoride products reduces caries activity in post-RT patients. The use of CHX rinses reduces plaque scores and oral mutans streptococci scores. With dental restorations, conventional glass ionomer cements performed poorer than the comparative materials, specifically amalgam, resin-modified glass ionomer and composite resin restorations (4).

***After cancer treatment: trismus**

The prevalence is lower in patients receiving IMRT. There are no clear guidelines for trismus prevention and/or treatment (24). The treatment is physical, with motion exercises to maintain and relax, manual stretching and joint distraction. The trismus in these patients usually has refractory nature and treatment with electrotherapy and pentoxifylline can improve the established trismus (25).

***After cancer treatment: rehabilitation with dental implants**

There is consistent scientific evidence to demonstrate that there is a higher failure rate in patients previously

treated with RT (26,27). This should be interpreted with caution, due to the difficulties in achieving reproducible experiments and the very limited literature available. According to a narrative review (28), different factors must be considered: RT type, dose, fractionation, use of chemotherapy, risk of recurrence, anatomical region for implant placement, time from RT to implant placement [many researchers have recommended to wait at least 12 months after RT (29) although other researchers have recommended at least 2 years]. Other factors that may be relevant including the time between the 1st and 2nd phase (osseointegration in the irradiated tissue may be slower, so the time between phases should be extended to 4-8 months), prosthetic retention system used, loading factors, management of soft tissues, and the risk of ORN. HBO therapy in irradiated patients requiring dental implants may not offer any appreciable clinical benefits. Additional RCTs are necessary in order to ascertain the effectiveness of HBO in irradiated patients who require dental implants (28).

Discussion

According to these results, it was necessary to carry out a critical evaluation of the recommendations, in order to evaluate them under the light of the scientific evidence and, after a suitable analysis, to select those properly validated. Therefore, a number of recommendations could be given, based on the best available evidence (Table 4). It is evident that almost all centers advise patients to have a thorough dental exam before starting RT treatment in order to diagnose and treat possible existing pathologies. In addition, patients are advised to carry out a proper oral hygiene, nutrition and hydration, and also to avoid alcohol use and smoking. Nevertheless, only few centers emphasize how a proper oral hygiene must be carried out. Many centers specify the use of soft brush together with fluoride toothpaste, however, very few point out the need of interdental and tongue hygiene, and none of them specify which is the suitable technique for oral hygiene. In regards to mouth rinsing, many centers advise the patients to carry out rinses. Nevertheless, only few of them specify the rinse type and the frequency of use. Only few centers advise the daily use of fluoride in custom trays to help to prevent dental decay, and the need to perform the proper dental treatments (prophylaxis, dental fillings, fit of dental prosthesis, etc.) in case they were necessary; as well as, the need of assessing, quantitatively, the salivary flow. Ultimately, the decision on the type of oral-dental treatment is based on the clinical and radiographic assessment (including pulp and periodontal problems) of the involved tooth, the available time before cancer treatment and the immune status of the patient, as well as the planned radiotherapy treatment (doses, area to be irradiated, etc.) (6). In those cases in which dental extractions were necessary, only three cen-

ters point out the possible patterns to follow. However, within the information related to mentioned patterns, the healing period after tooth extraction and prior to irradiation is not clearly enough pointed out in all of them. A healing period between 10-14 days should be granted, since a delayed bone healing after tooth extraction in irradiated HNC patients has been demonstrated (30). The need of dental monitoring during the oncologic treatment is pointed out by very few centers. It is, however, essential to carry it out in order to reduce and/or control the complications that may arise. As it can be seen when reviewing the IMRT literature, it is one of the measures that may contribute to reduce the incidence of complications that may arise, and to avoid any tooth extraction or oral surgery during cancer treatment. When the measures implemented by the different centers in case of mucositis were analysed, it was noted that many of them recommend that mouth washing must be carried out. Many active ingredients, or the combination of some of them, have been suggested for clinical use, but few RCTs have been carried out (4,5). Therefore, these products must be used with caution since the combination of products from different mouth rinses can interact among them; in addition, excessive dilution can make them ineffective. The review of the literature reflects that, at present, the most effective measures in order to prevent mucositis are cryotherapy, keratinocyte growth factor and mouth rinsing with benzydamine hydrochloride. When mucositis is already established, the most recommendable way of treatment is the low-intensity laser therapy. Little evidence-based literature exists on management strategies for oral mucositis pain. Topical anesthetics, such as viscous lidocaine, are used for mild to moderate pain. Systemic analgesics have been the cornerstone of pain management for patients with oral mucositis experiencing moderate to severe oral pain. The World Health Organization recommends morphine sulfate as the opioid of choice. As to the candidiasis treatment, these infections usually respond well to antifungal but only one center points out the use it. Most of the hospitals inform the patient that xerostomia may arise, and emphasize in regards to keeping the suitable diet, hydration and oral care. However, very few centers recommend the application of ice and chewing sugarless gum or the use of saliva stimulants or substitutes. As it can be seen in the tables, very few hospitals point out the need of post-RT dental check-ups. Due to a higher incidence of decay, and increases in PI and GI (4), the importance of the check-ups should be stressed. Patients must be advised about the use of fluoridated products and to carry out rinses with CHX. Only few hospitals point out the possibility that ORN can occur and how to solve it. The scientific evidence indicates that IMRT and HBO may contribute to reduce the risk. In case of trismus, only three centers refer to this type of

pathology. The dentist should measure in millimeters the distance that patients can open their mouth at baseline and periodically during the follow-up period, and guided exercises may help to prevent it. No hospital refers to the dental implant treatment, but RT induces changes in hard and soft tissues and these changes are harmful to implant survival.

Conclusions

Heterogeneous and non-solidly scientifically based oral care recommendations are given by Hospitals in Madrid for irradiated HNC patients. According to the available literature, an evidence-based protocol should include actions before, during and after cancer treatment: before, a multidisciplinary assessment and carrying out appropriate dental treatments to avoid complications; during, avoidance of tooth extraction or oral surgery, use of intensity-modulated radiotherapy, instructions to avoid smoking and alcohol use, and nutritional support and appropriate hydration; and after therapy, management of chronic complications and any relevant oral condition should be accomplished, taking into account the risk of osteoradionecrosis.

References

1. Lin SS, Massa ST, Varvares MA. Improved overall survival and mortality in head and neck cancer with adjuvant concurrent chemoradiotherapy in national databases. *Head Neck*. 2014 Sep 16. doi: 10.1002/hed.23869. [Epub ahead of print]
2. Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G, Furness S, Glenny AM, Littlewood A, et al. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Apr 13;(4):CD000978.
3. Hancock Pamela J., Epstein Joel B., Georgia Robins Sadler. Oral and Dental Management Related to Radiation Therapy for Head and Neck Cancer. *J Can Dent Assoc* 2003; 69(9):585-90
4. Hong CH, Napeñas JJ, Hodgson BD, Stokman MA, Mathers-Stauffer V, Elting LS, Spijkervet FK, Brennan MT; Dental Disease Section, Oral Care Study Group, Multi-national Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society of Oral Oncology (ISOO). A systematic review of dental disease in patients undergoing cancer therapy. *Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society of Oral Oncology (ISOO)* (2010) 18:1007-1021.
5. Barbara A. Murphy and Jill Gilbert. *Periodontology* 2000, Vol. 57, 2011, 118-131.
6. Stokman MA, Spijkervet FK, Boezen HM, Schouten JP, Roodenburg JLN, Vries EGE. Preventive Intervention possibility in radiotherapy and chemotherapy induced oral mucositis: results of meta-analyses. *J Dent Res*. 2006. 85(8):690-700.
7. Michaeli A, Huber, Geza T. Terezhalmi. The head and neck radiation oncology patient. *Quintessence International* 2003; 34:693-717
8. Lanzós I, Herrera D, Santos S, O'Connor A, Peña C, Lanzós E, Sanz M. Mucositis in irradiated cancer patients: Effects of an antiseptic mouthrinse. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010 Sep 1;15(5):e732-8.
9. Lanzós I, Herrera D, Santos S, O'Connor A, Peña C, Lanzós E, Sanz M. Microbiological effects of an antiseptic mouthrinse in irradiated cancer patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011 Nov 1;16(7):e1036-42.
10. Meca LB, Souza FR, Tanimoto HM, Castro AL, Gaetti-Jardim Júnior E. Influence of preventive dental treatment on mutans streptococci counts in patients undergoing head and neck radiotherapy. *J Appl Oral Sci*. 2009;17 Suppl:5-12.

11. Saunders DP, Epstein JB, Elad S, Allemanno J, Bossi P, van de Wetering MD, et al. Systematic review of antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, and analgesics for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013 Nov;21(11):3191-3207.
12. Calixto-Lima L, Martins de Andrade E, Gomes AP, Geller M, Siqueira-Batista R. Dietetic management in gastrointestinal complications from antineoplastic chemotherapy. *Nutr Hosp*. 2012 Jan-Feb;27(1):65-75.
13. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM et al. MASCC/ISOO Clinical Practice Guidelines for the Management of Mucositis Secondary to Cancer Therapy. *Cancer* May 15, 2014
14. Clarkson JE, Worthington HV, Furness S, McCabe M, Khalid T, Meyer S. Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2010. Aug 4;(8):CD001973
15. Bjordal JM, Bensadoun RJ, Tuner J, Frigo L, Gjerde K, Lopes-Martins RA. A systematic review with meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) in cancer therapy-induced oral mucositis. *Support Care Cancer*. 2011 Aug;19(8):1069-77.
16. Migliorati C, Hewson I, Lalla RV, Antunes HS, Estilho CL, Hodgson B, Lopes NN, Schubert MM, Bowen J, Elad S; Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013 Jan;21(1):333-41.
17. O'Sullivan B, Rumble RB, Warde P; Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of head and neck cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2012 Sep;24(7):474-87
18. Furness S, Worthington H, Bryan G, Birchenough S, McMillan R. Interventions for the management of dry mouth: topical therapies (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Dec 7;(12):CD008934.
19. Worthington HV, Eden OB. Interventions for preventing oral candidiasis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jan 24;(1):CD003807.
20. Worthington HV, Clarkson JE, Khalid T, Meyer S, McCabe M. Interventions for treating oral candidiasis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jul 7;(7):CD001972
21. Jimoh Olubanwo Agbaje, Reinhilde Jacobs, Kathleen Michiels, Mahmoud Abu-Ta'a, Daniel van Steenberghe. Bone healing after dental extractions in irradiated patients: a pilot study on a novel technique for volumetric assessment of healing tooth sockets. *Clin Oral Invest* (2009) 13:257-261
22. Peterson DE, Doerr W, Hovan A, Pinto A, Saunders D, Elting LS, Spijkervet FK, Brennan MT. Osteoradionecrosis in cancer patients: the evidence base for treatment-dependent frequency, current management strategies, and future studies. *Support Care Cancer*. 2010 Aug;18(8):1089-98.
23. Bennett MH, Feldmeier J, Hampson N, Smee R, Milross C. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 May 16;5:CD005005.
24. Bensadoun RJ, Riesenbeck D, Lockhart PB, Elting LS, Spijkervet FK, Brennan MT. A systematic review of trismus induced by cancer therapies in head and neck cancer patients. *Support Care Cancer*. 2010 Aug;18(8):1033-8.
25. Dijkstra PU, Kalk WW, Roodenburg JL. Trismus in head and neck oncology: a systematic review. *Oral Oncol*. 2004 Oct;40(9):879-89. Review.
26. Liddel G, Klineberg I. Patient-related risk factors for implant therapy. A critique of pertinent literature. *Aust Dent J*. 2011 Dec;56(4):417-26.
27. Jegoux F, Malard O, Goyenvalle E, Aguado E, Daculsi G. Radiation effects on bone healing and reconstruction: interpretation of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010 Feb;109(2):173-84
28. Esposito M, Grusovin MG, Patel S, Worthington HV, Coulthard P. Interventions for replacing missing teeth: hyperbaric oxygen therapy for irradiated patients who require dental implants. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Jan 23(1).
29. Claudy MP, Miguens SA Jr, Celeste RK, Camara Parente R, Hernandez PA, da Silva AN Jr. Time Interval after Radiotherapy and Dental Implant Failure: Systematic Review of Observational Studies and Meta-Analysis. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2013 Jun 7. doi: 10.1111/cid.12096. [Epub ahead of print]
30. Van der Weijden F, Dell'Acqua F, Slot DE. Alveolar bone dimensional changes of post-extraction sockets in humans: a systematic review. Alveolar bone dimensional changes of post-extraction sockets in humans :a systematic review. *J Clin Periodontol* 2009; 36:1048-1058.

7. DISCUSIÓN

Los resultados de esta serie de estudios sugieren, en primer lugar, que el empleo del colutorio evaluado puede producir mejorías en ciertos parámetros clínicos y microbiológicos (mucositis, pH salival, detección de *Candida* spp. en mucosas y en saliva, frecuencia de detección de *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *C. rectus* y *E. corrodens* a nivel subgingival. Además, se observó que las recomendaciones sobre los cuidados orales administradas por los hospitales de la Comunidad de Madrid a los pacientes irradiados en cabeza y cuello fueron diversas y algunas de ellas con una base científica poco sólida. Por tanto, la gravedad de las complicaciones relacionadas con el tratamiento oncológico impone una adecuada evaluación multidisciplinar y un fuerte conocimiento de los recursos disponibles para prevenirlas.

7. 1 ESTUDIO 1. MUCOSITIS EN PACIENTES IRRADIADOS: EFECTOS DE UN ENJUAGUE ANTISÉPTICO.

Los resultados clínicos asociados al empleo del colutorio con CHX al 0,12% y CPC al 0,05%, a las 2 semanas del tratamiento RT, muestran que los valores medios de la mucositis fueron más bajos, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas (grupo test = 1,20 versus grupo control = 1,81).

Varios estudios han evaluado el empleo de colutorios con CHX para la prevenir o tratar la mucositis como consecuencia del tratamiento oncológico (McGaw et al., 1985; Samaranayake et al., 1988; Spijkervet et al., 1989; Weisdorf et al., 1989; Wahlin et al 1989; Ferretti et al., 1990; Ferretti et al., 1987; Epstein et al., 1992, Foote et al., 1994; Dodd et al., 1996; Ferreti et al 1988; Dodd et al., 2000; Cheng et al., 2003; Pitten et al., 2003; Cheng et al., 2004; Cheng et al., 2006; Potting et al., 2006; Madan et al., 2008; Soares et al., 2011; Cheng et al., 2001; Cheng et al., 2002; Costa et al., 2003; Raether et al., 1989; Rutkauskas et al., 1993).

Algunos estudios corroboran que el empleo de CHX durante el tratamiento oncológico produce una disminución estadísticamente significativa en la mucositis oral (Cheng el al., 2004; Ferreti 1987; Ferretti et al., 1988; Ferretti et al., 1990; McGaw et al., 1985; Soares et al., 2011 y Cheng et al., 2003; Cheng et al., 2001; Cheng et al., 2002; Costa et al., 2003; Rutkauskas et al., 1993). Todos estos estudios fueron realizados en pacientes con tratamiento QT (ver Tabla 7).

Por el contrario, otros estudios no han encontrado diferencias significativas en el empleo de colutorios con CHX para tratar la mucositis oral en pacientes oncológicos (Dodd et al., 2000; Epstein et al., 1992; Ferreti et al., 1990; Foote et al., 1994; Samaranayake et al., 1988; Spijkervet et al., 1989; Weisdorf et al., 1989; Wahlin et al., 1989; Pitten et al., 2003; Dodd et al., 1996; Potting et al., 2006; Madan et al., 2008; Cheng et al., 2006; Raether et al., 1989) (ver Tabla 8).

Sólo seis de los estudios anteriormente mencionados (Samaranayake et al., 1988; Foote et al., 1994; Spijkervet et al., 1989; Ferreti et al., 1990; Madan et al., 2008; Cheng et al., 2006) fueron realizados en pacientes que estaban bajo tratamiento

RT. En dos de ellos, la escala empleada fue la de la Organización Mundial de la Salud (WHO), en el resto, o no se especifica o no era una escala conocida.

En dos de los estudios (Epstein et al., 1992; Ferretti et al., 1990), solo algunos de los pacientes recibieron tratamiento RT y/o QT.

Analizando los estudios en su conjunto, se observó que la formulación de la CHX, la cantidad y la frecuencia de uso, fue diferente en todos ellos. En ninguno de los estudios se empleó la formulación de CHX con CPC. Toljanic et al. (1992) observaron en un estudio prospectivo que a pesar de los daños tisulares, histológicos y fisiológicos inducidos por tratamiento radioterápico en cáncer de cabeza y cuello, la sustentividad de la CHX al 0,12% no se vio afectada.

En el Estudio 1, se analizó el índice de placa de O'Leary y cols. (1972) observándose que se reducía significativamente tanto en el grupo test como en el grupo control después de 2 ($p<0,05$) y 4 semanas ($p<0,05$), sin mostrar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Esta variable también fue analizada en otros estudios (Epstein et al., 1992; Ferretti et al., 1987; Weisdorf et al., 1989; Wahlin et al., 1989; Bergman et al., 1992; Meurman et al., 1991; McGaw et al., 1985). Todos fueron realizados en pacientes bajo tratamiento QT. En la mayoría de los estudios se observa una disminución en el índice de placa (Ferretti et al., 1987; Weisdorf et al., 1989; Bergman et al., 1992; Meurman et al., 1991 ($p<0,001$); McGaw et al., 1985), y en dos de ellos no se observan diferencias con respecto al grupo control (Ferretti et al., 1987; Wahlin et al., 1989).

En algunos de los estudios, el índice de placa utilizado fue diferente al empleado en el Estudio 1 (índice de Turesky, índice de placa visible), y en otros no se especifica. La concentración, la dosis y la frecuencia de uso de la CHX también fue diferente en todos ellos.

En el Estudio 1 se evaluó el índice gingival de Ainamo y Bay (1975), que disminuyó tanto en el grupo test como en el grupo control, siendo la reducción estadísticamente significativa en el grupo control ($p<0,05$). Las diferencias entre

grupos fueron estadísticamente significativas, con una reducción adicional en el grupo control entre las 2 y las 4 semanas. Cuando se analizaron los resultados obtenidos en otros estudios, se observó una reducción en el grupo test con respecto al control (Ferretti et al., 1987; Meurman et al., 1991; McGaw et al., 1985), mientras que en otros no se observan diferencias entre el grupo test y el control (Epstein et al., 1992; Wahlin et al., 1989). En el estudio de Bergman et al., (1992) solo se observan mejorías en el índice gingival si la CHX se combinaba con la eliminación previa de placa y cálculo. Todos los estudios en los que se analiza esta variable fueron realizados en pacientes bajo tratamiento QT. Los índices gingivales empleados fueron diferentes (Ainamo y Bay, índice gingival marginal papilar, sangrado al sondaje, presencia de eritema o sangrado). Las concentraciones, la dosis y la frecuencia del empleo de CHX fue diferente en todos los estudios evaluados.

En el Estudio 1, la cantidad de flujo salival estimulado disminuyó en ambos grupos desde basal a las 2 semanas. Desde las 2 a las 4 semanas, los pacientes del grupo test mostraron una disminución adicional significativa ($p=0,02$). Las diferencias entre basal y las 4 semanas fueron significativas en el grupo test ($p=0,03$). En los resultados del estudio de Epstein et al., (1989) se observa una disminución del flujo salival estimulado menor de 2,0 mL/5min en el 50% de los pacientes (media de $2,2 \pm 1,7$) que emplean CHX al 0,2%, 2 veces al día durante el tratamiento RT del cáncer de cabeza y cuello, no obstante el periodo en el que toman los registros del flujo salival (basal, 6 y 12 meses post-RT) fue diferente al estudio 1 y no hubo grupo control con el que comparar.

Con respecto al pH salival, la capacidad tampón de la saliva disminuyó desde basal a las 2 semanas en ambos grupos. Se observó una disminución adicional en el grupo control desde las 2 a las 4 semanas, y no hubo cambios en el grupo test. Las diferencias entre grupos, en los cambios entre las 2 y las 4 semanas, fueron estadísticamente significativas ($p = 0,003$). No se han encontrado estudios aleatorizados controlados en pacientes bajo tratamiento oncológico que empleen CHX y en los que se haya analizado esta variable.

En cuanto a los efectos adversos derivados del empleo de la CHX (tinciones o alteraciones en el sabor) fueron infrecuentes, según los resultados del Estudio 1. Por el contrario, en el estudio de Foote et al., (1994), la CHX empleada durante el tratamiento RT produjo mayor porcentaje de disgeusia y tinciones que en el grupo control. En el estudio de Cheng et al., (2004) se observó que la CHX fue aceptada mejor que la bencidamina en una población infantil bajo tratamiento QT. En el estudio de Samaranayake et al., (1988) la CHX también fue aceptada mejor que la bencidamina, pero en este caso los pacientes estaban bajo tratamiento RT. Ferretti et al., (1987) observaron que el empleo de la CHX (0,12%, durante 60 días, 15 cc/30 s/3 veces/día) en pacientes bajo tratamiento QT producía un incremento no significativo de las tinciones en ambos grupos.

Los resultados de esta investigación clínica (Estudio 1), sugieren beneficios clínicos con el empleo del colutorio evaluado. Una de las posibles explicaciones para estos resultados positivos puede estar relacionada con la mejora en su formulación que ha demostrado tener una actividad antimicrobiana mayor (Herrera et al., 2003).

Sin embargo, es importante puntualizar que las conclusiones del estudio 1 deben ser interpretadas con precaución debido a los diferentes factores que pueden influir en los resultados, tales como:

- El pequeño tamaño de la muestra y las limitaciones de su estimación y heterogeneidad.
- También pueden influir características específicas del paciente: el sexo, la edad, las comorbilidades, el estado de su dentición, el grado de higiene oral, el estado nutricional, el consumo de tabaco y alcohol, así como la presencia de aparatos dentales desajustados.
- Los problemas derivados de efectos secundarios del tratamiento oncológico, que impidieron a algunos pacientes continuar con el estudio y por consiguiente cumplir con el programa de visitas programado.
- Los cuidados orales concomitantes empleados por los pacientes como parte del protocolo del hospital. Se recomendaba realizar enjuagues mezclando en un litro

de agua hervida las siguientes soluciones: medio bote de Oraldine® (Pfizer Consumer HealthCare, Nueva York, EE.UU.) (sin especificar que tipo de Oraldine®, aunque la formulación habitual contiene hexetidina), una cucharada de bicarbonato y una cucharada de sal e intercalarlos con otros enjuagues compuestos por agua de manzanilla.

- El tipo de tumor, el estadiaje clínico, la histología, la localización y la extensión. En el Estudio 1, aunque todos los pacientes presentaban cáncer de cabeza y cuello, las localizaciones han sido diferentes así como su estadiaje (el 47% de los pacientes se encontraban en Estadio IV, un 25% estadio III, 20% estadio II, 3% estadio I).

- El grado o severidad del daño depende de factores relacionados con el régimen de tratamiento, como el tipo de radiación empleada, la dosis total administrada y el tamaño del campo en relación al fraccionamiento. En muchos pacientes el promedio de radiación es entre 50-70 Gy, fraccionado en 5 sesiones semanales de 2 Gy/sesión. Esta planificación tiene el objetivo de reducir los efectos secundarios y de facilitar la oxigenación de las células tumorales. Además, se sabe que el daño radioinducido es anatómicamente específico del sitio, por lo que su toxicidad es localizada al volumen de tejido irradiado. El tratamiento concomitante con RT y QT está asociado con un incremento en la frecuencia y severidad de los efectos secundarios.

7. 2 ESTUDIO 2. EFECTOS MICROBIOLÓGICOS DE UN ENJUAGUE ANTISÉPTICO EN PACIENTES CON CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO BAJO TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

Los resultados del Estudio 2 reflejan que el empleo del colutorio para enjuague oral con CHX al 0,12% y con CPC al 0,05%, formulado sin alcohol, en los pacientes irradiados por cáncer de cabeza y cuello, está asociado con ciertos beneficios a nivel microbiológico. Una de las posibles explicaciones de estos resultados positivos puede estar relacionada con la mejoría en su formulación, proporcionando de este modo una mayor actividad antimicrobiana (Herrera et al., 2003; Quirynen et al., 2001).

Sin embargo, estos resultados deben ser interpretados con precaución debido a los factores previamente descritos en el Estudio 1. Además, debemos de tener en cuenta que los estudios sobre enjuagues orales pueden ser difíciles de interpretar y comparar por las diferencias en base a la enfermedad, el tratamiento del cáncer, profilaxis antimicrobiana, la edad de los pacientes, el cumplimiento, las concentraciones de los enjuagues, la frecuencia de empleo, la duración del enjuague oral y el tiempo entre el empleo de otros productos de cuidado oral que pueden inactivar al ingrediente activo del enjuague. Muchos productos pueden unirse a la CHX, y por ello no deben emplearse simultáneamente, como pastas dentífricas y ciertos medicamentos administrados por vía oral (por ejemplo, nistatina) ya que producen una pérdida de efecto a pesar de que el enjuague sea adecuado. Todos estos factores deben ser cuidadosamente revisados.

Los efectos a largo plazo de la radioterapia sobre la flora oral comenzaron a describirse a partir de 1970. En estos estudios se observó que después del tratamiento RT se producía un incremento en los microorganismos asociados a caries e infecciones oportunistas y, una disminución de bacterias asociadas a gingivitis y salud oral (Almstahl et al., 2015). En el estudio de Brown et al., (1978) se observó que después del tratamiento RT y hasta 30 meses después, se producía un marcado incremento en el número de *Lactobacillus* spp., *Candida* spp., y *Staphylococcus* spp., y una disminución de *Streptococcus sanguinis* y *Fusobacterium* spp. Llory et al., (1972) también comprobaron que hasta cuatro años después del

tratamiento RT se observaba un alto número y proporción de microorganismos acidogénicos.

Posteriormente, con la introducción de técnicas más precisas y el empleo de braquiterapia para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello, se han conseguido disminuir los efectos a largo plazo sobre las glándulas salivales (Jensen et al., 2010). En el estudio de Braam et al., (2007) los pacientes recibieron una dosis media de radioterapia de 61,1 Gy y observaron que la tasa de flujo salival estimulado de la parótida recuperó los valores pre-tratamiento a los 5 años. La tasa de flujo fue un 25% inferior a los valores pre-tratamiento en un 20% de los pacientes, y un 75% igual o superior a los niveles pre-tratamiento en un 56% de los pacientes. En dos estudios de seguimiento a 12 meses, acerca de los efectos de la RT sobre la flora oral, se observó que el número de bacterias salivales asociadas con caries se incrementó a lo largo del tiempo (*Lactobacillus* spp. y *S. mutans*), mientras que *Candida* spp. alcanzó su punto máximo a los 6 meses post-RT y después disminuyó lentamente (Al-Nawas et al., 2006; Grotz et al., 2003). Sin embargo, en el examen a los 12 meses, el número de *Candida* spp. fue aún mayor que antes del tratamiento (Grotz et al., 2003). A nivel subgingival, la frecuencia de bacterias asociadas con enfermedad periodontal no cambió significativamente durante los 12 meses de seguimiento, y las bacterias aisladas con más frecuencia con sondas de ADN fueron *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Porphyromonas gingivalis* (Al-Nawas et al., 2006). Aunque hay indicios de una posible recuperación adicional del flujo salival más allá de los 12 meses post-tratamiento empleando técnicas de radiación más indulgentes, no hay suficientes datos sobre el desarrollo posterior de la flora oral (Almstahl et al., 2015).

En estudios más recientes, en los que se hace un seguimiento a 12 meses de los efectos de la RT en la flora oral, se observó, mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que en la placa supragingival la riqueza y diversidad de la ecología oral disminuye con el incremento en la dosis de radiación, pero gradualmente se restaura a lo largo del tiempo (Gao et al., 2015). Almstahl et al., (2008), hicieron un seguimiento a 6-8 meses de los pacientes con tratamiento RT y observaron un mayor porcentaje de *C. albicans* y mayor número y proporción de

Lactobacillus spp. y *S. mutans*. A nivel subgingival, la cantidad total de bacterias fue significativamente mayor. El número de *P. intermedia*/*P. nigrescens* fue significativamente menor, *P. gingivalis* y *A. actinomycetemcomitans* no fueron detectados. Almstahl et al., (2015), concluyeron en su investigación que los prerrequisitos para recuperar la flora oral asociada con salud a los tres años del tratamiento RT, son la normalización de la tasa de saliva estimulada y su capacidad tampón.

En el estudio de Leung et al., (1998) en el que únicamente estudian mediante cultivo la flora subgingival de bolsas superficiales (≤ 5 mm) en pacientes irradiados, observaron que es similar a la de las localizaciones con gingivitis de pacientes no irradiados. La microflora estaba compuesta por una mezcla compleja de cocos Gram positivos y Gram negativos, bacilos y filamentos, espiroquetas. La microflora predominante eran especies de: *Gemella*, *Peptostreptococcus*, *Staphylococcus*, *Stomatococcus*, *Streptococcus*, *Actinomyces*, *Eubacterium*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, *Neisseria*, *Veillonella*, *Bacteroides*, *Campylobacter*, *Capnocytophaga*, *Fusobacterium*, *Kingella*, *Porphyromonas* y *Prevotella*.

Los resultados del estudio 2 mostraron que con el empleo del colutorio evaluado se producía una disminución en la detección de *Candida* spp. tanto en las muestras de lengua como en la mucosa bucal, aunque solo mostró una tendencia hacia la significación estadística desde basal a las 4 semanas ($p = 0,05$) y desde las 2 a las 4 semanas ($p = 0,09$) en las muestras de la mucosa. El impacto del empleo del colutorio evaluado en la presencia de *Candida* spp. sugiere que el enjuague con CHX al 0,12% y con CPC al 0,05%, podría ser una alternativa razonable en la prevención de candidiasis en pacientes de riesgo.

Los resultados del Estudio 2 son corroborados por otros estudios (Epstein et al., 1992; Ferretti et al., 1987; Ferretti et al., 1988; Ferretti et al., 1990; Weisdorf et al., 1989; McGaw et al., 1985 y Eick et al., 2011). Todos ellos han evaluado a pacientes con tratamiento QT, con la excepción del estudio de Eick et al., (2011), que es un estudio in vitro. En todos ellos se emplearon muestras de saliva y lengua para su cultivo posterior.

Por el contrario, algunos estudios no observan cambios en la presencia de *Candida* spp. con el empleo de CHX durante el tratamiento oncológico (Spijkervet et al., 1989; Thurmord et al., 1991; Wahlin et al., 1989; Meurman et al., 1991). La mayoría de estos estudios han sido realizados en pacientes con tratamiento QT y sólo el estudio de Spijkervet et al., (1989) fue realizado en pacientes con tratamiento RT. La concentración, formulación y frecuencia de uso de CHX difiere de la empleada en nuestro estudio.

Cuando analizamos los cambios bacterianos en los diferentes estudios en los que se emplea CHX en pacientes oncológicos, se observa que en la gran mayoría los resultados son positivos, reduciendo cuantitativamente la cantidad de microorganismos orales, particularmente bacterias Gram-negativas (Pitten et al., 2003; Soares et al., 2011). En varios estudios se observa que la CHX reduce la presencia de *S. mutans* pero tiene poco efecto sobre *Lactobacillus* spp. (Epstein et al., 1989; Meurman et al., 1991; Joyston-Bechal et al., 1992). Otros estudios (Ferretti et al., 1987, Ferretti et al., 1988; Ferretti et al., 1990) muestran que el grupo que empleó CHX reducía significativamente la carga de *Streptococcus* spp. Epstein et al., (1992) identificaron una menor frecuencia de patógenos bacterianos como *E. coli*, y especies de *Pseudomonas* y *Klebsiella*. Spijkervet et al., (1989) observaron que se producía una reducción de *Streptococcus viridans* pero no parecía tener influencia en *Enterococcus faecalis* y especies de *Staphylococcus*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonadaceae* y *Acinebacter*. Eick et al., (2011), en un estudio in-vitro, concluyeron que la actividad bactericida de la CHX depende de su formulación y su concentración.

Sólo Wahlin et al., (1989) no obtuvieron resultados tan positivos con el empleo de CHX al 0,2%, 2 veces al día, en pacientes con leucemia y tratamiento QT, ya que aumentó el número de *Enterococcus* spp., enterobacterias y/o *Pseudomonas* spp. en saliva.

En el Estudio 2, se optó por la evaluación de la microflora subgingival con el fin de proporcionar una descripción representativa de la presencia de bacterias anaerobias en la boca, ya que muchas bacterias anaerobias tienen su ubicación

principal en esta área y la presencia subgingival de las mismas se asocia con su presencia en otras localizaciones intraorales (Roldán et al., 2003; Socransky et al., 2005). El empleo del enjuague de CHX al 0,12% y CPC 0,05% durante el tratamiento RT mostró mejorías a nivel subgingival. La frecuencia de detección de *P. gingivalis* disminuyó de forma estadísticamente significativa desde basal a las 4 semanas ($p=0,007$); *Prevotella intermedia*, aumentó en el grupo control y se mantuvo sin cambios en el grupo test, conllevando diferencias significativas a las 4 semanas ($p=0,023$); *Campylobacter rectus* disminuyó de forma estadísticamente significativa desde basal a las 4 semanas ($p=0,031$); *Eikenella corrodens*, disminuyó de forma estadísticamente significativa a las 2 y 4 semanas ($p=0,034$).

¿Cuál es la relación entre la mucositis y los cambios en la microflora oral durante el tratamiento del cáncer?

Se piensa que las bacterias anaerobias podrían estar relacionadas con la incidencia y severidad de la mucositis, especialmente en la fase ulcerativa (Sonis et al., 2004).

En la revisión sistemática realizada por Napeñas et al., (2007) se examinaron los cambios en la microflora oral bacteriana durante el desarrollo de la mucositis a lo largo del tratamiento con QT. Se analizaron 13 estudios clínicos que implicaban 300 pacientes con 13 diagnósticos diferentes de cáncer. Hubo gran variabilidad en la población de pacientes, el método de recogida de las muestras bacterianas, y los sitios de muestra oral. En los estudios analizados, no hubo un patrón claro respecto a los cambios, cualitativos y cuantitativos, en la flora oral. Las especies Gram negativas aisladas con más frecuencia fueron de la familia *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp. y *E. coli*. En el caso de las especies Gram positivas, las que se aislaron con más frecuencia fueron *Staphylococcus* spp. y *Streptococcus* spp. Cinco estudios valoraron los cambios en la flora oral en la génesis de la mucositis, pero no hubo acuerdo entre ellos. Por lo que se concluyó que son necesarias más investigaciones para determinar la relación entre la naturaleza y magnitud de la microflora oral y la presencia de mucositis.

Posteriormente, Laheij et al., (2014) determinaron que la microflora oral puede ser un factor de modulación de la mucositis. La microflora coloniza las lesiones

ulceradas y agrava su severidad. Las ulceraciones pueden ser más dolorosas, más extensas y durar más tiempo, o cicatrizar peor, cuando la microflora oral no está en equilibrio y hay un sobrecrecimiento en el biofilm de bacterias perjudiciales. Todavía no está clara la relación exacta entre las especies bacterianas específicas y la mucositis. En la cavidad oral, las bacterias asociadas a periodontitis, en particular *P. gingivalis*, pueden influir en la cicatrización de las úlceras (en un modelo in vitro) y el papel que desempeñan en la mucositis puede ser más sutil y complicado de lo que se creía con anterioridad. *P. gingivalis* puede continuar su proceso virulento, y también es capaz de elevar la respuesta inmune, pero al mismo tiempo, puede dañarla, permitiendo de este modo su supervivencia. Por lo tanto, es posible que *P. gingivalis* influya en la cicatrización de las heridas a través del sistema inmune (Laheij et al., 2014). Recientemente, se ha demostrado en estudios in vitro, que *P. gingivalis* puede influir en la cicatrización de las úlceras orales inhibiendo la migración de células epiteliales orales (Laheij et al., 2013; Laheij et al., 2014; Hintermann et al., 2002; Nakagawa et al., 2006; Tenorio et al., 2011).

En otro estudio prospectivo (Laheij et al., 2012) se analizó a 49 pacientes adultos con trasplante de células madre hematopoyéticas durante su tratamiento oncológico y se valoró clínicamente la mucositis además de analizar mediante PCR muestras de enjuague para investigar bacterias asociadas con periodontitis. Se observó que el riesgo de tener mucositis ulcerativa se incrementa cuando *P. gingivalis*, *Parvimonas micra*, *Treponema denticola* y *Fusobacterium nucleatum* están presentes en la cavidad oral.

Ye et al., (2013) observaron en un estudio realizado en una población pediátrica, bajo tratamiento QT, que los pacientes que desarrollaron mucositis tuvieron mayor diversidad microbiológica antes de la QT, y hubo una mayor variabilidad inter-sujeto, cuando se estableció una comparación con pacientes que no desarrollaron mucositis. Además, los cambios en la composición bacteriana fueron más pronunciados en pacientes que desarrollaron posteriormente mucositis.

Sin embargo, la evidencia científica indica que no existe una asociación clara entre especies bacterianas específicas y la mucositis. Las cepas bacterianas estudiadas en las investigaciones fueron diferentes, y se encontraron diferencias en las poblaciones, momentos de recogida de las muestras, métodos de muestreo y en escalas para valorar la mucositis. Por ello, no es posible extraer conclusiones comunes de todos estos estudios (Laheij et al., 2014).

Los resultados del Estudio 2 parecen sugerir que el beneficio potencial del empleo del colutorio antimicrobiano evaluado, dependería más del control de los microorganismos orales y de la reducción de la candidiasis oro-faríngea, que de tener un efecto directo sobre la mucositis oral.

7. 3 ESTUDIO 3. EVALUACIÓN CRÍTICA DE LOS PROTOCOLOS DE CUIDADOS ORALES EN PACIENTES CON TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO EN DIFERENTES HOSPITALES UNIVERSITARIOS DE LA COMUNIDAD DE MADRID

Los resultados obtenidos en el Estudio 3 muestran que las recomendaciones administradas por los diferentes hospitales fueron muy heterogéneas, algunas con poco apoyo científico e incluso sin especificar las características de las medidas adoptadas.

Recomendaciones antes del tratamiento oncológico

El 62,5% de los hospitales encuestados recomienda a los pacientes que, antes de comenzar el tratamiento oncológico, realicen una revisión odontológica, con el fin de diagnosticar y tratar las posibles patologías existentes. El 87,5% de los centros, recomienda llevar a cabo una correcta higiene oral, el 62,5% recomienda una nutrición e hidratación adecuadas, así como evitar el tabaco y alcohol (75%). Sin embargo, pocos centros informan sobre cómo se debe llevar a cabo una adecuada higiene oral o su frecuencia y duración. Muchos centros recomiendan el empleo de cepillo dental blando (87,5%) y pastas dentífricas fluoradas (75%). Sin embargo pocos centros señalan la necesidad de la higiene lingual (12,5%) e interdental (25%) y ninguno de los centros señala que técnica de higiene oral deben emplear.

Hay evidencia científica para sugerir respaldar el empleo de protocolos de cuidados orales para prevenir las posibles complicaciones en todos las modalidades de tratamiento oncológico (Hong et al., 2010; Stokman et al., 2006; McGuire et al., 2013). Estos protocolos de cuidados orales incluyen una combinación de cepillo dental, hilo dental y enjuagues orales (Lalla et al., 2014). El Instituto Nacional del Cáncer recomienda el empleo de cepillo blando de nylon, el empleo de cepillos eléctricos siempre que los pacientes lo empleen sin causar trauma a la mucosa oral, cepillarse 2-3 veces al día empleando la técnica de cepillado de Bass, y emplear dentífricos que contengan flúor (Turner et al., 2013). Los cuidados orales básicos son de suma importancia para mantener la mucosa íntegra, la función y la salud. El objetivo de los cuidados orales es reducir el impacto en la microflora oral, reducir los síntomas relacionados con el tratamiento

del cáncer, prevenir las infecciones, reducir las caries y la gingivitis (Rubenstein et al., 2004).

Con respecto a los enjuagues, un 75% de los centros recomiendan a los pacientes el empleo de colutorios sin alcohol. Aunque pocos especifican el tipo de enjuague y la frecuencia de uso. La evidencia científica nos indica que la CHX a concentraciones 0,12-0,2% puede ser beneficioso como enjuague antimicrobiano de amplio espectro para controlar la microflora, prevenir la formación de placa bacteriana y reducir la inflamación gingival (Turner et al., 2013; Hong 2010) y puede ser empleado como parte del protocolo de cuidados orales (Rubenstein et al., 2004).

Solo el 37,5% de los centros recomiendan la aplicación diaria de flúor en cubetas individuales para ayudar a prevenir las caries. La evidencia científica nos indica que los pacientes con tratamiento RT tienen mayor incidencia de caries que los controles, por lo que se debería recomendar el empleo de fluoruro sódico al 1,1% en cubetas una vez al día durante 5 minutos ya que sus beneficios anticariogénicos han sido bien documentados en la literatura (Turner et al., 2013; Hong et al., 2010; Hancock et al., 2003).

Pocos centros recomiendan (25-37,5%) la necesidad de realizarse los tratamientos dentales oportunos en el caso de que sean necesarios (profilaxis, obturaciones, ajuste de prótesis dentales, tratamiento periodontal). En la revisión de la literatura vemos que centros oncológicos emplean guías empíricas de protocolos de cuidados orales (tratamiento de caries, endodoncia, profilaxis, raspado y alisado radicular y exodoncias) para prevenir posibles infecciones, pero faltan estudios bien diseñados que valoren su eficacia. Por ello, la decisión sobre el tipo de tratamiento dental ha de basarse en la valoración clínica y radiográfica de los dientes implicados, el tiempo disponible antes del tratamiento oncológico, el estado inmunológico del paciente, así como el plan de tratamiento radioterápico (dosis, área irradiada, etc.) (Hong et al., 2010). Como material para las restauraciones dentales parece que el cemento de ionómero de vidrio convencional tiene peores resultados que la amalgama, el ionómero de vidrio

modificado con resina y las restauraciones de resina de composite (Hong et al., 2010). El tratamiento multidisciplinar del paciente oncológico es esencial, la información acerca del tratamiento oncológico, las características de la RT (tipo de RT, localización, tamaño del campo, fraccionamiento, dosis total) son fundamentales para valorar el riesgo y planificar cualquier intervención dental (Hancock et al., 2003).

En el caso de que sea necesario realizar extracciones dentarias, solo el 37,5% de los centros indican el protocolo a seguir. Sin embargo, no se deja claro el tiempo de cicatrización necesario entre la exodoncia y el comienzo del tratamiento oncológico. La literatura refleja que los criterios para las extracciones dentarias no son universalmente aceptados y están sujetos al juicio clínico (Hong et al., 2010). La extracción dental debe ser atraumática y consiguiendo el cierre primario de los tejidos. Se recomienda profilaxis antibiótica si la cantidad de neutrófilos es menor de $2.000/\text{mm}^3$, se emplearán agentes hemostáticos intra-alveolar si la cantidad de neutrófilos es menor de $500/\text{mm}^3$ y trasfusión plaquetaria si la cantidad de plaquetas es menor de $40.000/\text{mm}^3$ (Hong et al., 2010). Siempre que el tratamiento oncológico lo permita, la exodoncia debe realizarse entre 10-14 días antes. Este intervalo es sólo una guía, ya que un tiempo de cicatrización menor no supone un riesgo significativamente mayor (Starcke y Shannon, 1977; Koga et al., 2008). Una vez que realizada la exodoncia, el alveolo sometido a tratamiento RT tendrá una cicatrización ósea más lenta (Agbaje et al., 2009).

Recomendaciones durante el tratamiento oncológico

La necesidad de realizar un seguimiento odontológico de los pacientes durante su tratamiento oncológico es reflejada en pocos centros o no lo especifican y, sin embargo, es esencial para reducir o controlar las posibles complicaciones que puedan surgir (Hancock et al., 2003). Pocos centros (25%) reflejan que debe evitarse cualquier tratamiento quirúrgico o exodoncia durante el tratamiento oncológico.

En cuanto a las medidas de prevención y tratamiento de la mucositis, se observó que el 87,5% de los centros recomiendan enjuagues diluidos con diferentes productos y la mayoría de ellos incluyen bicarbonato, y un 62,5% recomienda algún tipo de analgésico para controlar el dolor e indican una pauta nutricional específica. Para controlar el dolor, el 67,5% de los centros indican algún tipo de analgésico sistémico y un 25% de los centros indican analgésico tópico. Los agentes de recubrimiento de mucosa solo fueron recomendados por un centro.

No hay evidencias significativas de efectividad o tolerabilidad en las preparaciones tópicas en las que se combinan diferentes agentes activos, por lo que no se recomiendan como tratamiento en la mucositis (McGuire et al., 2013; Rubenstein et al., 2004;). Además la combinación de varios productos puede hacer que interfieran entre ellos, o bien la excesiva dilución puede hacer que sean ineficaces (Hancock et al., 2003).

Los resultados de la evidencia científica obtenidos de un reciente meta-análisis realizado por la Asociación Multinacional de Cuidados de Apoyo en Cáncer (MASCC) y la Sociedad Internacional de Oncología Oral (ISOO) han permitido crear una guía actualizada para la práctica clínica de la mucositis oral (Lalla et al., 2014). La crioterapia, el factor-1 de crecimiento queratinocítico recombinante humano (Palifermin®, Swedish Orphan Biovitrum, Estocolmo, Suecia), el láser a baja intensidad, la bencidamina, la analgesia controlada por el paciente con morfina, el fentanil transdérmico, y los enjuagues bucales con morfina y doxepina (para el control del dolor), son las recomendaciones más apoyadas por la evidencia científica en entornos de tratamiento específicos (Lalla et al., 2014; Clarkson et al., 2010; Worthington et al., 2011; Bjordal et al., 2011; Migliorati et al., 2013; Saunders et al., 2013). (Ver Tabla 9).

A parte de estas medidas terapéuticas es fundamental mantener una adecuada pauta nutricional e hidratación (2-3 litros/día):

- Adaptando la dieta en términos de consistencia (blanda), sabor, acidez (evitar sal y especias) y temperatura.

- Ingesta frecuente de alimentos y en pequeñas cantidades. Rica en proteínas y calorías (Calixto-Lima et al., 2012).

Se debe mantener una adecuada higiene oral para conseguir un efecto de atenuación positivo en el desarrollo de la mucositis oral (McGuire et al., 2013; Stokman et al., 2006), así como evitar fumar, beber alcohol y eliminar las prótesis dentales para no exacerbar las úlceras orales (Turner et al., 2013).

En caso de infección por *Candida* spp. solo un centro refleja el tratamiento con antifúngicos. Los agentes antifúngicos tópicos son poco eficaces (Lalla et al., 2010). Bensadoun et al., (2011), indican que las formas leves de candidiasis pueden ser tratadas por agentes tópicos antimicóticos azólicos (miconazol, clotrimazol) y poliénicos (nistatina), en forma de suspensión o crema intraoral. En caso de fracaso del tratamiento local, en los casos severos y/o en pacientes de alto riesgo, existe evidencia sólida, derivada de ensayos clínicos aleatorizados, que demuestra que los fármacos absorbidos total (fluconazol, ketoconazol, itraconazol) o parcialmente absorbidos (miconazol, clotrimazol) por el tracto gastrointestinal son eficaces en prevenir y erradicar la candidiasis oral en pacientes con tratamiento oncológico por cáncer de cabeza y cuello. Hay pruebas débiles a favor de un beneficio con el uso de Anfotericina B (Worthington et al., 2010; Worthington et al., 2007; Lalla et al., 2010).

La mayoría de los centros (62,5%) informan a los pacientes sobre la posibilidad de que se produzca una disminución en la tasa de flujo salival durante el tratamiento oncológico y resaltan la necesidad de mantener una dieta, higiene oral e hidratación adecuadas. El 37,5% de los centros recomiendan mantener de trocitos de hielo en la boca, masticar chicles sin azúcar y sustitutos de saliva. Un 12,5% de los centros recomienda sialogogos y realizar sialometrías de control pero ninguno recomienda valorar el pH. Hay evidencia científica adecuada de que la IMRT es capaz de reducir la xerostomía (O'Sullivan et al., 2012; Ratko et al., 2014; Huang et al., 2013). Una vez que la xerostomía ha sido desarrollada, el tratamiento será paliativo con una adecuada hidratación y nutrición, evitar fumar o beber alcohol (Calixto-Lima et al., 2012), y los pacientes con función salival residual, pueden emplear estimulantes de saliva (Pilocarpina) (Murphy y Gilbert, 2011), pero no

existen pruebas sólidas que indiquen que un tratamiento tópico específico sea eficaz para tratar el síntoma de sequedad bucal (Furness et al., 2011). Se debe recomendar el empleo de productos fluorados y llevar a cabo enjuagues con CHX ya que son beneficiosos en pacientes irradiados por el aumento en la incidencia de caries, índice de placa e índice gingival (Hong et al., 2010).

Recomendaciones después del tratamiento oncológico

Pocos centros destacan o no especifican la necesidad de realizar visitas odontológicas después del tratamiento oncológico. Es este es el momento más adecuado para resolver cualquier tratamiento dental diferido.

Un 25% de los hospitales señalan la posibilidad de que se pueda producir ORN y cómo resolverlo. La evidencia científica indica que la IMRT y HBO pueden contribuir a reducir su riesgo (Peterson et al., 2010). La literatura científica indica cómo realizar las extracciones dentales con mínimo riesgo de ORN: deben efectuarse con mínimo trauma, con alveolectomía cuidadosa, con diseños de colgajo conservadores, cierre primario sin tensión y eliminación de pocos dientes por sesión (Koga et al., 2008). Con la intención de incrementar la cicatrización y evitar infecciones secundarias, el HBO (oxígeno hiperbárico) y profilaxis antibiótica se emplean como tratamiento adyuvantes en el manejo quirúrgico de los pacientes irradiados (Koga et al., 2008; Bennett et al., 2012). El riesgo de ORN persiste después del tratamiento RT. En el periodo de 2-5 años después de la RT, se tuvo la mayor incidencia de ORN después de la exodoncia. Son necesarios más estudios para determinar la relación del intervalo de tiempo entre la extracción y la RT y el riesgo de desarrollar ORN (Nabil y Samman 2011).

En caso de trismus, solo tres centros hablan sobre dicha patología. Por el momento, no hay una guía clara para su prevención y manejo (Bensadoun et al., 2010;). Los ejercicios con dispositivos de movilización mandibular pueden proporcionar resultados positivos con respecto a la apertura bucal en pacientes irradiados en cabeza y cuello (Scherpenhuizen et al.; 2015; Dijkstra et al., 2004).

Ningún centro habla sobre cómo el tratamiento oncológico puede influir en la futura colocación de implantes. La literatura científica indica que la rehabilitación con implantes dentales del paciente irradiado puede ser una opción viable pero las estimaciones observadas en revisiones sistemáticas indican un aumento significativo en el riesgo de fracaso. El porcentaje de supervivencia media varía del 46,3-98% (Chambrone et al., 2013; Liddelow et al., 2011; Jegoux et al., 2010). Por el contrario, un meta-análisis de la literatura actual (2007-2013) no reveló diferencias significativas en la supervivencia de los implantes en hueso irradiado y no irradiado (Schiegnitz et al 2014). El tratamiento con HBO parece que no mejora la supervivencia de los implantes (Chambrone et al., 2013; Esposito et al., 2013; Claudy et al., 2015). Diferentes factores deben ser considerados: tipo de RT, dosis y fraccionamiento de RT, región anatómica para la colocación del implantes, el tipo de implante, diferencias en la situación sistémica del paciente, el tabaco, grado de higiene oral, el momento de la colocación de los implantes después del tratamiento oncológico (Granstrom 2003). Existe controversia sobre cual es el momento más adecuado para llevar a cabo la cirugía de colocación de implantes, algunos han sugerido esperar al menos 6 meses después de la RT (Granstrom et al., 1999), otros recomiendan esperar 12 meses (Schliephake et al., 1999) o 24 meses (Werkmeister et al., 1999). En la revisión sistemática de Claudy et al. (2015) observaron que un periodo inferior a 12 meses después de la RT puede resultar en mayor riesgo de fracaso. Un tiempo entre la 1ª y 2ª fase más largo (al menos 6 meses) puede mejorar los resultados (Pompa et al., 2015; Granstrom 2003).

Con todo lo discutido previamente, se puede sugerir una lista de recomendaciones sobre los cuidados orales apoyados por la evidencia científica (Tabla 10).

8. CONCLUSIONES

El empleo de un colutorio para enjuague oral con clorhexidina al 0,12% y con cloruro de cetilpiridinio al 0,05%, formulado sin alcohol, en pacientes con cáncer de cabeza y cuello que reciben tratamiento radioterápico, produjo mejorías en ciertos parámetros clínicos y microbiológicos. Un protocolo de cuidados orales, basado en la evidencia, debe incluir una serie de medidas antes, durante y después del tratamiento radioterápico, con el fin de prevenir y tratar las posibles complicaciones que puedan surgir, entre las cuales se puede incorporar el empleo del colutorio evaluado,

Los resultados clínicos obtenidos mediante el uso del colutorio evaluado mostraron unos valores medios de mucositis más bajos, a las 2 semanas del tratamiento RT, aunque sin diferencias estadísticamente significativas.

El uso del colutorio evaluado no produjo ninguna mejoría en la cantidad de flujo salival estimulado, aunque mantuvo la capacidad tampón, mostrando diferencias estadísticamente significativas entre las 2 y 4 semanas.

A nivel microbiológico, el empleo del colutorio evaluado resultó en una disminución en la detección de *Candida* spp. en las muestras de la mucosa oral. A nivel subgingival, produjo una disminución estadísticamente significativa en la detección de *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *C. rectus* y *E. corrodens*.

Las recomendaciones acerca de cuidados orales administradas por los Hospitales de la Comunidad de Madrid a pacientes irradiados en cabeza y cuello fueron heterogéneas y con una base científica poco sólida. Las recomendaciones basadas en la evidencia científica exigen una adecuada evaluación multidisciplinar, así como apoyo y vigilancia antes, durante y después del tratamiento oncológico.

9. REFERENCIAS

Agbaje JO, Jacobs R, Michiels K, Abu-Ta'a M, van Steenberghe D. (2009) Bone healing after dental extractions in irradiated patients: a pilot study on a novel technique for volume assessment of healing tooth sockets. *Clinical Oral Investigations* **13**, 257-61.

Al-Dasooqi N, Sonis ST, Bowen JM, Bateman E, Blijlevens N, Gibson RJ, Logan RM, Nair RG, Stringer AM, Yazbeck R, Elad S, Lalla RV; Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). (2013) Emerging evidence on the pathobiology of mucositis. *Supportive Care in Cancer* **21**, 3233-3241.

Almståhl A, Wikström M, Fagerberg-Mohlin B. (2008) Microflora in oral ecosystems in subjects with radiation-induced hyposalivation. *Oral Diseases* **14**, 541-9.

Almståhl A, Wikström M, Fagerberg-Mohlin B. (2015) Microflora in oral ecosystems and salivary secretion rates. A 3-year follow-up after radiation therapy to the head and neck region. *Archives of Oral Biology* **60**, 1187-95.

Al-Nawas B, Grötz KA. (2006) Prospective study of the long-term change in the oral flora after radiation therapy. *Supportive Care in Cancer* **14**, 291-6.

Avritscher EB, Cooksley CD, Elting LS. (2004) Scope and epidemiology of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Seminars in Oncology Nursing* **20**, 3-10.

Baujat B, Bourhis J, Blanchard P, Overgaard J, Ang KK, Saunders M, Le Maître A, Bernier J, Horiot JC, Maillard E, Pajak TF, Poulsen MG, Bourredjem A, O'Sullivan B, Dobrowsky W, Andrzej H, Skladowski K, Hay JH, Pinto LH, Fu KK, Fallai C, Sylvester R, Pignon JP; MARCH Collaborative Group. (2010) Hyperfractionated or accelerated radiotherapy for head and neck cancer. *Cochrane Database Systematic Reviews* **8**, 12 CD002026.

Bennett MH, Feldmeier J, Hampson N, Smee R, Milross C. (2012) Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury. *Cochrane Database Systematic Reviews*. **16**, 5 CD005005.

Bensadoun RJ, Riesenbeck D, Lockhart PB, Elting LS, Spijkervet FK, Brennan MT. (2010) A systematic review of trismus induced by cancer therapies in head and neck cancer patients. *Supportive Care in Cancer* **18**, 1033-8.

Bensadoun RJ, Patton L, Lalla R, Epstein JB. (2011) Oropharyngeal candidiasis in head and neck cancer patients treated with radiation: update 2011. *Supportive Care in Cancer* **19**, 737-744.

Bensinger W, Schubert M, Ang KK, Brizel D, Brown E, Eilers JG, Elting L, Mittal BB, Schattner MA, Spielberger R, Treister NS, Trotti AM. (2008) Prevention and management of mucositis in cancer care. *Journal of National Comprehensive Cancer Network* **6** (Suppl. 1), s1-s21.

Bergmann OJ, Ellegaard B, Dahl M, Ellegaard J. (1992) Gingival status during chemical plaque control with or without prior mechanical plaque removal in

patients with acute myeloid leukaemia. *Journal of Clinical Periodontology* **19**, 169-73.

Bjordan JM, Bensadoun RJ, Tuner J, Frigo L, Gjerde K, Lopes-Martins RA. (2011)

A systematic review with meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLL) in cancer therapy-induced oral mucositis. *Supportive Care in Cancer* **19**, 1069-77.

Braam PM, Roesink JM, Raaijmakers CPJ, Busschers WB, Terhaard CHJ. (2007) Quality of life and salivary output in patients with head-and-neck cancer five years after radiotherapy. *Radiation Oncology* **5**, 2-3.

Brennan MT, Elting LS, Spijkerver FKL. (2010) Systematic reviews of oral complications from cancer therapies, oral care study group, MASCC/ISOO: methodology and quality of the literature. *Supportive Care in Cancer* **18**, 979-984.

Brocklehurst P, Kujan O, O'Malley LA, Ogden G, Shepherd S, Glenny AM. (2013) Screening programmes for the early detection and prevention of oral cancer (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* **19**, 11 CD004150.

Brown LR, Dreizen S, Daly TE, Drane JB, Handler S, Riggan LJ, et al. (1978) Interrelations of oral microorganisms, immunoglobulins, and dental caries following radiotherapy. *Journal of Dental Research* **57**, 882-93.

Cabanes A, Vidal E, Aragonés N, Pérez-Gómez B, Pollán M, Lope V, López-Abente G. (2010) Cancer mortality trends in Spain: 1980-2007. *Annals of Oncology* **21** Suppl 3, iii14-20.

Calixto-Lima L, Martins de Andrade E, Gomes AP, Geller M, Siqueira-Batista R. (2012) Dietetic management in gastrointestinal complications from antimalignant chemotherapy. *Nutrición Hospitalaria* **27**, 65-75.

Caribé-Gomes F, Chimenos-Küstner E, López-López J, Finestres-Zubeldia F, Guix-Melcior B. (2003) Dental management of the complications of radio and chemotherapy in oral cancer. *Medicina Oral* **8**, 178-87.

Carreras-Torras C, Gay-Escoda C. (2015) Techniques for early diagnosis of oral squamous cell carcinoma: Systematic review. *Medicina Oral Patología Oral Cirugía Bucal* **20**, e305-15.

Chambrone L, Mandia J Jr, Shibli JA, Romito GA, Abrahao M. (2013) Dental Implants installed in irradiated jaws: a systematic review. *Journal of Dental Research - Clinical Research Supplement* **92**, 119s-130s.

Cheng KK, Chang AM. (2003) Palliation of oral mucositis symptoms in pediatric patients treated with cancer chemotherapy. *Cancer Nursing* **26**, 476-84.

Cheng KK. (2004) Children's acceptance and tolerance of chlorhexidine and benzydamine oral rinses in the treatment of chemotherapy-induced oropharyngeal mucositis. *European Journal of Oncology Nursing* **8**, 341-9.

Cheng K, Ka Tsui Yuen J. (2006) A pilot study of chlorhexidine and benzydamine oral rinses for the prevention and treatment of irradiation mucositis in patients with head and neck cancer. *Cancer Nursing* **29**, 423-30.

- Cheng KK, Molassiotis A, Chang AM. (2002) An oral care protocol intervention to prevent chemotherapy-induced oral mucositis in paediatric cancer patients: a pilot study. *European Journal of Oncology Nursing* **6**, 66-73.
- Cheng KK, Molassiotis A, Chang AM, Wai WC, Cheung SS. (2001) Evaluation of an oral care protocol intervention in the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis in paediatric cancer patients. *European Journal of Cancer* **37**, 2056-63.
- Clarkson JE, Worthington HV, Furness S, McCabe M, Khalid T, Meyer S. (2010) Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Systematic Reviews* **4**, 8 CD001973.
- Claudy MP, Miguens SA Jr, Celeste RK, Camara Parente R, Hernandez PA, da Silva AN Jr. (2015) Time Interval after Radiotherapy and Dental Implant Failure: Systematic Review of Observational Studies and Meta-Analysis. *Clinical Implant Dentistry and Related Research* **17**, 402-11.
- Costa EM, Fernandes MZ, Quinder LB, de Souza LB, Pinto LP. (2003) Evaluation of an oral preventive protocol in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pesquisa Odontológica Brasileira* **17**, 147-50.
- De Felice F, Musio D, Terenzi V, Valentini V, Cassoni A, Tombolini M, De Vincentiis M7, Tombolini V. (2014) Treatment improvement and better patient care: which is the most important one in oral cavity cancer? *Radiation Oncology* **9**, 263.
- De la Torre Galv  z I, Cobo MA, Mateo T, Vicente LI. (2008) Cuidados enfermeros al paciente oncológico. Málaga. Editorial V  rtice S.L. ISBN 978-84-92598-30-4.
- Dijkstra PU, Kalk WW, Roodenburg JL. (2004) Trismus in head and neck oncology: a systematic review. *Oral Oncology* **40**, 879-89.
- Dodd MJ, Larson PJ, Dibble SL, Miaskowski C, Greenspan D, MacPhail L, Hauck WW, Paul SM, Ignoffo R, Shiba G. (1996) Randomized clinical trial of chlorhexidine versus placebo for prevention of oral mucositis in patients receiving chemotherapy. *Oncology Nursing Forum* **23**, 921-7.
- Dodd MJ, Dibble SL, Miaskowski C, MacPhail L, Greenspan D, Paul SM, Shiba G, Larson P. (2000) Randomized clinical trial of the effectiveness of 3 commonly used mouthwashes to treat chemotherapy-induced mucositis. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology Endodontology* **90**, 39-47.
- Eick S, Goltz S, Nietzsche S, Jentsch H, Pfister W (2011) Efficacy of chlorhexidine digluconate-containing formulations and other mouthrinses against periodontopathogenic microorganisms. *Quintessence International* **42**, 687-700.
- Elad S, Zadik Y, Hewson I, Hovan A, M. Elvira P. Correa, Logan R, Elting L, Spijkervet FKL, Brennan MT. Viral Infections Section, Oral Care Study Group, Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society of Oral Oncology (ISOO). (2010) A systematic review of viral infections associated with oral involvement in cancer patients: a spotlight on Herpesviridae. *Supportive Care in Cancer* **18**, 993-1006.
- Epstein JB, Loh R, Stvenson-Moore P, McBride B, Spinelli J. (1989) Chlorhexidine rinse in prevention of dental caries in patients following radiation therapy. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology* **68**, 401-5.
- Epstein JB, Vickars L, Spinelli J, Reece D. (1992) Efficacy of chlorhexidine and

nystatin rinses in prevention of oral complications in leukemia and bone marrow transplanta- tion. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology* **73**, 682–689.

Epstein JB, Schubert M. Cositis in myelosuppressive cáncer therapy. (1999) *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology Endodontology* **88**, 273-6.

Escoda-Francolí, Rodríguez-Rodríguez, Silvia Pérez-García, Jordi Gargallo-Albiol, Cosme Gay-Escoda. (2011) Dental implications in oral cancer patients. *Medicina Oral Patología Oral Cirugía Bucal* **16**, e508-13.

Esposito M, Grusovin MG, Patel S, Worthington HV, Coulthard P. (2008) Interventions for replacing missing teeth: hyperbaric oxygen therapy for irradiated patients who require dental implants. *Cochrane Database Systematic Reviews* **23**, 1 CD003603.

Ferretti GA, Ash RC, Brown AT, Largent BM, Kaplan A, Lillich TT. (1987) Chlorhexidine for prophylaxis against oral infections and associated complications in patients receiving bone marrow transplants. *Journal of the American Dental Association* **114**, 461–467.

Ferretti GA, Ash RC, Brown AT, Parr MD, Romond EH, Lillich TT. (1988) Control of oral mucositis and candidiasis in marrow transplantation: a prospective, double-blind trial of chlorhexidine digluconate oral rinse. *Bone Marrow Transplantation* **3**, 483–493.

Ferretti GA, Raybould TP, Brown AT, Macdonald JS, Greenwood M, Maruyama Y, Geil J, Lillich TT, Ash RC. (1990) Chlorhexidine prophylaxis for chemotherapy- and radiotherapy- induced stomatitis: a randomized double-blind trial. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology* **69**, 331–338.

Foote RL, Loprinzi CL, Frank AR, O'Fallon JR, Gulavita S, Tewfik HH, Ryan MA, Earle JM, Novotny P. (1994) Randomised trial of a chlorhexidine mouthwash for alleviation of radiation-induced mucositis. *Journal of Clinical Oncology* **12**, 2630–2633.

Furness S, Worthington HV, Bryan G, Birchenough S, McMillan R. (2011) Interventions for the management of dry mouth: topical therapies. *Cochrane Database Systematic Reviews* **7**, 12 CD008934.

Furness S, Bryan G, McMillan R, Birchenough S, Worthington HV. (2013) Interventions for the management of dry mouth: non- pharmacological interventions (Review). *Cochrane Database Systematic Reviews* **5**, 9 CD009603.

Ganstrom G. (2003) Radiotherpay, osseointegration and hyperbaric oxygen therapy. *Periodontology 2000* **33**, 145-162.

Gao L, Hu Y, Wang Y, Jiang W, He Z, Zhu C, Ma R, Huang Z. (2015) Exploring the variation of oral microbiota in supragingival plaque during and after head-and-neck radiotherapy using pyrosequencing. *Archives of Oral Biology* **60**, 1222-30.

Glenny AM, Furness S, Worthington HV, Conway DI, Oliver R, Clarkson JE, Macluskey M, Pavitt S, Chan KK, Brocklehurst P. (2010) Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer: radiotherapy (Review) *Cochrane Database of Systematic Reviews* **8**, 12 CD006387.

- Gorsky M, Epstein JB, Parry J, Epstein MS, Le ND, Silverman S Jr. (2004) The efficacy of pilocarpine and bethanechol upon saliva production in cancer patients with hyposalivation following radiation therapy. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology Endodontology* **97**, 190-5.
- Granstrom G, Tjellström A, Brånemark PI. (1999) Osseointegrated implants in irradiated bone: a case-controlled study using adjunctive hyperbaric oxygen therapy. *Journal of Oral Maxillofacial Surgery* **57**, 493-499.
- Grotz KA, Genitsariotis S, Vehling D, Al-Nawas B. (2003) Long-term oral Candida colonization, mucositis and salivary function after head and neck radiotherapy. *Supportive Care in Cancer* **11**, 717-21.
- Halyard MY, Jatoi A, Sloan JA, Bearden JD 3rd, Vora SA, Atherton PJ, Perez EA, Soori G, Zalduendo AC, Zhu A, Stella PJ, Loprinzi CL. (2007) Does zinc sulfate prevent therapy-induced taste alterations in head and neck cancer patients? Results of phase III double-blind, placebo-controlled trial from the North Central Cancer Treatment Group. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* **67**, 1318-22.
- Hancock PJ, Epstein JB, Sadler GR. (2003) Oral and dental Management related to radiation therapy for head and neck cancer. *Journal Canadian Dental Association* **69**, 585-90.
- Hass ML, McBride D. (2011) Managing the oral effects of cancer treatments. Diagnosis to survivorship. Pennsylvania, EEUU. Oncology Nursing Society (ONS). ISBN 978-1-935864-03-5.
- Herrera D, Roldán S, Santacruz I, Santos S, Masdevall M, Sanz M. (2003) Differences in antimicrobial activity of four commercial 0.12% chlorhexidine mouthrinses formulations: an in vitro contact test and salivary bacterial counts study. *Journal of Clinical Periodontology* **30**, 307-14.
- Hintermann E, Haake SK, Christen U, Sharabi A, Quaranta V. (2002) Discrete proteolysis of focal contact and adherens junction components in Porphyromonas gingivalis- infected oral keratinocytes: a strategy for cell adhesion and migration disabling. *Infection and Immunity* **70**, 5846 – 5856.
- Hong C, Napeñas J, Hodgson B, Stokman M, Mathers-Stauffer V, Elting L, Spijkervet F, Brennan M. (2010) A systematic review of dental disease in patients undergoing cancer therapy. *Supportive Care in Cancer* **18**, 1007-1021.
- Hovan AJ, Williams PM, Stevenson-Moore P, Wahlin YB, Ohrn KE, Elting LS, Spijkervet FK, Brennan MT; Dysgeusia Section, Oral Care Study Group, Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society of Oral Oncology (ISOO). (2010) A systematic review of dysgeusia induced by cancer therapies. *Supportive Care in Cancer* **18**, 1081-7.
- Huang, O'Sullivan. (2013) Oral cancer: Current role of radiotherapy and chemotherapy. *Medicina Oral Patología Oral Cirugía Bucal* **18**, e233-e240.
- Huber MA, Terezhalmy T. (2003) The head and neck radiation oncology patient. *Quintessence International* **34**, 693-717.

- Jegoux F, Malard O, Goyenvallée E, Aguado E, Daculsi G. (2010) Radiation effects on bone healing and reconstruction: interpretation of the literature. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology Endodontology* **109**, 173 - 84.
- Jensen SB, Pedersen AM, Vissink A, Andersen E, Brown CG, Davies AN, Dutilh J, Fulton JS, Jankovic L, Lopes NN, Mello AL, Muniz LV, Murdoch-Kinch CA, Nair RG, Napeñas JJ, Nogueira-Rodrigues A, Saunders D, Stirling B, von Bültzingslöwen I, Weikel DS, Elting LS, Spijkervet FK, Brennan MT; Salivary Gland Hypofunction/Xerostomia Section; Oral Care Study Group; Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society of Oral Oncology (ISOO). (2010) A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: management strategies and economic impact. *Supportive Care in Cancer* **18**, 1061–79.
- Jereczek-Fossa BA, Orecchia R. (2002) Radiotherapy-induced mandibular bone complications. *Cancer Treatment Review* **28**, 65-74.
- Johnson NW, Jayasekara P, Amarasinghe AA. (2011) Squamous cell carcinoma and precursor lesions of the oral cavity: epidemiology and aetiology. *Periodontology* **2000** **57**, 19-37.
- Joyston-Bechal S, Hayes K, Davenport ES, Hardie JM. (1992) Caries incidence, mutans streptococci and lactobacilli in irradiated patients during a 12-month preventive programme using chlorhexidine and fluoride. *Caries Research* **26**, 384-90.
- Koga DH, Salvajoli JV, Alves FA. (2008) Dental extractions and radiotherapy in head and neck oncology: review of the literature. *Oral Diseases* **14**, 40-4.
- Laheij AM, Soet JJ. (2014) Can the oral microflora affect oral ulcerative mucositis? *Current Opinion in Supportive and Palliative Care* **8**, 180-7.
- Laheij AM, de Soet JJ, von dem Borne PA, Kuijper EJ, Kraneveld EA, van Loveren C, Raber-Durlacher JE. (2012) Oral bacteria and yeasts in relationship to oral ulcerations in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Supportive Care in Cancer* **20**, 3231–3240.
- Laheij AM, de Soet JJ, Veerman EC, Bolscher JG, van Loveren C. (2013) The influence of oral bacteria on epithelial cell migration in vitro. *Mediators Inflammation* **2013**, 1–6.
- Lalla RV, Latortue MC, Hong CH, Ariyawardana A, D'Amato- Palumbo S, Fischer DJ, Martof A, Nicolatou-Galitis O, Patton LL, Elting LS, Spijkervet FKL, Brennan MT. (2010) A systematic review of oral fungal infections in patients receiving cancer therapy. *Supportive Care in Cancer* **18**, 985–992.
- Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, McGuire DB, Migliorati C, Nicolatou-Galitis O, Peterson DE, Raber-Durlacher JE, Sonis ST, Elad S; Mucositis Guidelines Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). (2014) MASCC/ISOO Clinical Practice Guidelines for the Management of Mucositis Secondary to Cancer Therapy. *Cancer* **120**, 1453-61.
- Leung WK, Jin LJ, Samaranayake LP, Chiu GK. (1998) Subgingival microbiota of shallow periodontal pockets in individuals after head and neck irradiation. *Oral Microbiology and Immunology* **13**, 1-10.

- Liddelow G, Klineberg I. (2011) Patient-related risk factors for implant therapy. A critique of pertinent literature. *Australian Dental Journal* **56**, 417-26.
- Llory H, Dammron A, Gioanni M, Frank RM. (1972) Some population changes in oral anaerobic microorganisms, *Streptococcus mutans* and yeasts following irradiation of the salivary glands. *Caries Research* **6**, 298-311.
- Macey R, Walsh T, Brocklehurst P, Kerr AR, Liu JL, Lingen MW, Ogden GR, Warnakulasuriya S, Scully C. (2015) Diagnostic tests for oral cancer and potentially malignant disorders in patients presenting with clinically evident lesions. *Cochrane Database Systematic Reviews* **29**, 5: CD010276.
- Madan PD, Sequeira PS, Shenoy K, Shetty J. (2008) The effect of three mouthwashes on radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck malignancies: a randomized control trial. *Journal of Cancer Research and Therapeutics* **4**, 3-8.
- Maes A, Huygh I, Weltens C, Vandeveld G, Delaere P, Evers G, Van den Bogaert W. (2002) Time scale of loss and recovery of tastes caused by radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology* **63**, 195-201.
- Martín-Hernán F, Sánchez-Hernández JG, Cano J, Campo J, del Romero J. (2013) Oral cancer, HPV infection and evidence of sexual transmission. *Medicina Oral Patología Oral Cirugía Bucal* **18**, e439-44.
- McGaw WT, Belch A. (1985) Oral complications of acute leukemia: prophylactic impact of a chlorhexidine mouth rinse regimen. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology* **60**, 275-80.
- McGuire DB, Fulton JS, Park J, Brown CG, Correa ME, Eilers J, Elad S, Gibson F, Oberle-Edwards LK, Bowen J, Lalla RV; Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). (2013) Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients. *Supportive Care in Cancer* **21**, 3165-3177.
- Meurman JH, Laine P, Murtomaa H, Lindqvist C, Torkko H, Teerenhovi L, Pyrhonen S. (1991) Effect of antiseptic mouthwashes on some clinical and microbiological findings in the mouths of lymphoma patients receiving cytostatic drugs. *Journal of Clinical Periodontology* **18**, 587-591.
- Migliorati C, Hewson I, Lalla RV, Antunes HS, Estilo CL, Hodgson B, Lopes NN, Schubert MM, Bowen J, Elad S; (2013) Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in cancer patients. *Supportive Care in Cancer* **21**, 333-41.
- Moller P, Perrier M, Ozsahin M, Monnier P. (2004) A prospective study of salivary gland function in patients undergoing radiotherapy for squamous cell carcinoma of oropharynx. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology Endodontology* **97**, 173-89.
- Murphy B, Gilbert J. (2011) Oral cancers: Supportive care issues. *Periodontology 2000* **57**, 118-131.
- Nabil S, Samman N. (2011) Incidence and prevention of osteoradionecrosis after dental extraction in irradiated patients: a systematic review. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* **40**, 229-243.

- Najafizade N, Hemati S, Gookizade A, Berjis N, Hashemi M, Vejdani S, Ghannadi A, Shahsanaee A, Arbab N. (2013) Preventive effects of zinc sulfate on taste alterations in patients under irradiation for head and neck cancers: A randomized placebo-controlled trial. *Journal of Research in Medical Sciences* **18**, 123-6.
- Nakagawa I, Inaba H, Yamamura T, et al. (2006) Invasion of epithelial cells and proteolysis of cellular focal adhesion components by distinct types of *Porphyromonas gingivalis* fimbriae. *Infection and Immunity* **74**, 3773 – 3782.
- Napeñas Brennan MT, Bahrani-Mougeot FK, Fox PC, Lockhart PB. (2007) Relationship between mucositis and changes in oral microflora during cancer chemotherapy. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology Endodontology* **103**, 48-59.
- Oñate RE, Cabrerizo MC, Oñate D. (2013) “Asistencia odontológica a pacientes oncológicos”. Machuca G, Bullón P *Tratamiento odontológico en pacientes especiales*. Madrid, España. Laboratorios Normon. 3ª Edición. ISBN 978-84-695-8423-1.
- O'Sullivan B, Rumble RB, Warde P; Members of the IMRT Indications Expert Panel. (2012) Intensity modulated radiotherapy in the treatment of head and neck cancer. *Clinical Oncology* **24**, 474-87.
- O'Sullivan B, Brierley J, D'Cruz A, Fey M, Pollock RE, Vermorken J, Hui Huang S. UICC (2015) Manual of Clinical Oncology. Oxford, UK. John Wiley & Sons, Ltd. 9th Edition. ISBN 978-1-4443-3244-5.
- Parulekar W, Mackenzie R, Bjarnason G. Scoring oral mucositis. (1998) *Oral Oncology* **34**, 63-71.
- Peterson DE, Doerr W, Hovan A, Pinto A, Saunders D, Elting LS, Spijkervet FK, Brennan MT. (2010) Osteoradionecrosis in cancer patients: the evidence base for treatment-dependent frequency, current management strategies, and futures studies. *Supportive Care in Cancer* **18**, 1089-98.
- Pitten FA, Kiefer T, Buth C, Doelken G, Kramer A. (2003) Do cancer patients with chemotherapy-induced leukopenia benefit from an antiseptic chlorhexidine-based oral rinse? A double-blind, block-randomized, controlled study. *Journal of Hospital Infection* **53**, 283-91.
- Pompa Saccucci M, Di Carlo G, Brauner E, Valentini V, Di Carlo S, Gentile T, Guarino G, Polimeni A. (2015) Survival of dental implants in patients with oral cancer treated by surgery and radiotherapy: a retrospective study *BMC Oral Health* **15**, 5.
- Potting CM, Uitterhoeve R, Op Reimer WS, Van Achterberg T. (2006) The effectiveness of commonly used mouthwashes for the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis: a systematic review. *European Journal of Cancer Care* **15**, 431-9.
- Quirynen M, Avontroodt P, Peeters W, Pauwels M, Coucke W, van Steenberghe D. (2001) Effect of different chlorhexidine formulations in mouthrinses on the novo plaque formation. *Journal of Clinical Periodontology* **28**, 1127-36.
- Raether D, Walker PO, Bostrum B, Weisdorf D. (1989) Effectiveness of oral chlorhexidine for reducing stomatitis in a pediatric bone marrow transplant population. *Pediatric Dentistry* **11**, 37-42.

- Ratko TA, Douglas GW, de Souza JA, Belinson SE, Aronson N. (2014) Radiotherapy Treatments for Head and Neck Cancer Update [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); Dec. Report No.: 15-EHC001-EF. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews 144.
- Ravasco P. (2005) Aspects of taste and compliance in patients with cancer. *European Journal of Oncology Nursing* **9** (Suppl.2), s84-s91.
- Ray-Chaudhuri A, Shah K, Porter J. (2013) The oral management of patients who have received radiotherapy to the head and neck region. *British Dental Journal* **214**, 387-393.
- Redda MG, Allis S. (2006) Radiotherapy-induced taste impairment. *Cancer treatment Reviews* **32**, 541-547.
- Ripamonti C, Zecca E, Brunelli C, Fulfaro F, Villa S, Balzarini A, et al. (1998) A randomized, controlled clinical trial to evaluate the effects of zinc sulfate on cancer patients with taste alterations caused by head and neck irradiation. *Cancer* **82**, 1938-1945.
- Roldán S, Winkel EG, Herrera D, Sanz M, Van Winkelhoff AJ. (2003) The effects of a new mouthrinse containing chlorhexidine, cetylpyridinium chloride and zinc lactate on the microflora of oral halitosis patients: a dual centre double blind placebo controlled study. *Journal of Clinical Periodontology* **30**, 427-34.
- Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J, Elting LS, Fox PC, Cooksley C, Sonis ST; Mucositis Study Section of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer; International Society for Oral Oncology. (2004) Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Cancer Therapy-Induced Oral and Gastrointestinal Mucositis. *Cancer* **100** (9 Suppl), 2026-2046.
- Rutkauskas J, Davis J. (1993) Effects of chlorhexidine during immunosuppressive chemotherapy. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology* **76**, 441-8.
- Samaranayake LP, Robertson AG, MacFarlane TW, Hunter IP, McFarlane G, Soutar DS, Ferguson MM. (1988) The effect of chlorhexidine and benzydamine mouthwashes on mucositis induced by therapeutic irradiation. *Clinical Radiology* **39**, 291-294.
- Sadow PL, Hejrat-Yazdi M, Heft MW. (2006) Taste loss and recovery following radiation therapy. *Journal of Dental Research* **85**, 608-611.
- Saunders DP, Epstein JB, Elad S, Allemano J, Bossi P, van de Wetering MD, Rao NG, Potting C, Cheng KK, Freidank A, Brennan MT, Bowen J, Dennis K, Lalla RV; Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). (2013) Systematic review of antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, and analgesics for the management of oral mucositis in cancer patients. *Supportive Care in Cancer* **21**, 3191-3207.
- Scherpenhuizen A, van Waes AM, Janssen LM, Van Cann EM, Stegeman I. (2015) The effect of exercise therapy in head and neck cancer patients in the treatment of radiotherapy-induced trismus: A systematic review. *Oral Oncology* **51**, 745-50.
- Schiegnitz E, Al-Nawas B, Kämmerer PW, Grötz KA. (2014) Oral rehabilitation with

- dental implants in irradiated patients: a meta-analysis on implants survival. *Clinical Oral Investigations* **18**, 687-698.
- Schliephake H, Neukam FW, Schmelzeisen R, Wichmann M. (1999) Long-term results of endosteal implants used for restoration of oral function after oncologic surgery. *International Journal of Oral Maxillofacial Surgery* **28**, 260-265.
- Scully C, Sonis S. (2006) Oral Mucositis. *Oral Diseases* **12**, 229-241.
- Shaw RJ, Pace-balzan A, Butterworth C. (2011) Contemporary clinical management of oral squamous cell carcinoma. *Periodontology 2000* **57**, 89-101.
- Shih A, Miaskowski C, Dodd MJ, Stotts NA, MacPhail L. (2002) A research review of the current treatments for radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer. *Oncology Nursing Forum* **29**, 1063-80.
- Silverman S. Oral Cancer. (1999) Complications of therapy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology* **88**, 122-6.
- Sloan P. (2011) Squamous cell carcinoma and precursor lesions: clinical presentation. *Periodontology 2000* **57**, 10-18.
- Soares AF, Aquino AR, Carvalho CH, Nonaka CF, Almeida D, Pinto LP. (2011) Frequency of oral mucositis and microbiological analysis in children with acute lymphoblastic leukemia treated with 0,12% chlorhexidine gluconate. *Brazilian Dental Journal* **22**, 312-6.
- Socransky SS, Haffajee, AD. (2005) Periodontal microbial ecology. *Periodontol 2000* **38**, 135-87.
- Sonis ST. (2004) The pathobiology of mucositis. *Nature Reviews Cancer* **4**, 277-284.
- Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, Bekele BN, Raber-Durlacher J, Donnelly JP, Rubenstein EB; Mucositis Study Section of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer; International Society for Oral Oncology. (2004) Perspectives on Cancer Therapy-Induced Mucosal Injury Pathogenesis, Measurement, Epidemiology, and Consequences for Patients. *Cancer* **100** (9 Suppl), 1995-2025.
- Spijkervet FK, van Saene HK, Panders AK, Vermey A, van Saene JJ, Mehta DM, Fidler V. (1989) Effect of chlorhexidine rinsing on the oropharyngeal ecology in patients with head and neck cancer who have irradiation mucositis. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology* **67**, 154-161.
- Starcke EN, Shannon IL. (1977) How critical is the interval between extractions and irradiation in patients with head and neck malignancy? *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology* **43**, 333-7.
- Steward B, Wild C. (2014) World Cancer Report 2014. Francia. International Agency for Research on Cancer and World Health Organization. WHO. ISBN 978-92-832-0429-9.
- Stokman MA, Spijkervet FK, Boezen HM, Schouten JP, Roodenburg JL, de Vries EG. (2006) Preventive Intervention Possibilities in Radiotherapy- and Chemotherapy-induced Oral Mucositis: Results of Meta-analyses. *Journal of Dental Research* **85**, 690-700.

- Tenorio EL, Klein BA, Cheung WS, Hu LT. (2011) Identification of interspecies interactions affecting *Porphyromonas gingivalis* virulence phenotypes. *Journal of Oral Microbiology* **3**, 8396.
- Thakker N, Hunter K. (2011) Tumours of the oral cavity. *Periodontology 2000* **57**, 7–9.
- Thurmond JM, Brown AT, Sims RE, Ferretti GA, Raybould TP, Henslee PJ. (1991) Oral *Candida albicans* in bone marrow transplant patients given chlorhexidine rinses: occurrence and susceptibilities to the agent. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology* **72**, 291–295.
- Toljanic JA, Hagen JC, Takahashi Y, Shapiro RD. (1992) Evaluation of the substantivity of a chlorhexidine oral rinse in irradiated head and neck cancer patients. *Journal of Oral Maxillofacial Surgery* **50**, 1055–9.
- Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK, Komaroff E, Nalysnyk L, Zilberberg MD. (2003) Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiotherapy Oncology* **66**, 253–62.
- Turner L, Mupparapu M, Akintoye SO. (2013) Review of the Complications Associated with Treatment of Oropharyngeal Cancer: A Guide to the Dental Practitioner. *Quintessence International* **44**, 267–279.
- Wahlin YB. (1989) Effects of chlorhexidine mouthrinse on oral health in patients with acute leukemia. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology* **68**, 279–287.
- Warnakulasuriya S. (2011) Squamous cell carcinoma and precursor lesions: prevention. *Periodontology 2000* **57**, 38–50.
- Weisdorf DJ, Bostrom B, Raether D, Mattingly M, Walker P, Pihlstrom B, Ferrieri P, Haake R, Goldman A, Woods W, et al. (1989) Oropharyngeal mucositis complicating bone marrow transplantation: prognostic factors and the effect of chlorhexidine mouth rinse. *Bone Marrow Transplantation* **4**, 89–95.
- Werkmeister R, Szulczewski D, Walteros-Benz P, Joos U. (1999) Rehabilitation with dental implants of oral cancer patients. *Journal Craniomaxillofac Surgery* **27**, 38–41.
- Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G, Furness S, Glenny AM, Littlewood A, McCabe MG, Meyer S, Khalid T. (2011) Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Systematic Reviews* **13**, 4: CD000978.
- Worthington HV, Eden OB. (2007) Interventions for preventing oral candidiasis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Systematic Reviews* **24**, 1: CD003807.
- Worthington HV, Clarkson JE, Khalid T, Meyer S, McCabe M. (2010) Interventions for treating oral candidiasis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Systematic Reviews* **7**, 7: CD001972.
- Wyss A, Hashibe M, Chuang SC, Lee YC, Zhang ZF, Yu GP, Winn DM, Wei Q, Talamini R, Szeszenia-Dabrowska N, Sturgis EM, Smith E, Shangina O, Schwartz SM, Schantz S, Rudnai P, Purdue MP, Eluf-Neto J, Muscat J, Morgenstern H, Michaluart P Jr, Menezes A, Matos E, Mates IN, Lissowska J, Levi F, Lazarus P, La Vecchia C, Koifman S, Herrero R, Hayes RB, Franceschi S, Wünsch-Filho V, Fernandez L, Fabianova E,

Daudt AW, Dal Maso L, Curado MP, Chen C, Castellsague X, de Carvalho MB, Cadoni G, Boccia S, Brennan P, Boffetta P, Olshan AF. (2013) Cigarette, Cigar, and Pipe Smoking and the Risk of Head and Neck Cancers: Pooled Analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *American Journal of Epidemiology* **178**, 679–690.

Ye Y, Carlsson G, Agholme MB, Wilson JA, Roos A, Henriques-Normark B, Modéer T, Pütsep K. (2013) Oral bacterial community dynamics in paediatric patients with malignancies in relation to chemotherapy-related oral mucositis: a prospective study. *Clinical Microbiology and Infection* **19**, e559– e567.

10. ANEXO

Tabla 7. Resumen de los estudios que corroboran efectos beneficiosos en la mucositis oral mediante el empleo de clorhexidina en pacientes oncológicos.

Artículo	Estudio	Tratamiento	Variable Escala empleada	Visitas Duración	Criterios Inclusión	Nº Paciente Resultados
McGaw et al, 1985	RCT, doble ciego	-Gluconato CHX 0,1% 2 veces/día -Placebo	Mucositis		QT	N=16 Reducción significativa con CHX
Ferreti et al, 1987	RCT, doble ciego	-Digluconato CHX 0,12% -Placebo	Mucositis		Trasplante médula ósea y QT	CHX: menor prevalencia ($p<0,05$) y severidad ($p<0,01$)
Ferreti et al, 1988	RCT, doble ciego, prospectivo	-Digluconato CHX 0,12% -Placebo	Mucositis (índice mucositis modificado)		Trasplante médula ósea y QT	N=51 CHX: Reducción significativa
Ferreti et al, 1990	RCT, doble ciego, prospectivo	-Digluconato CHX 0,12% (15 mL, 30s, 3 veces al día) -Placebo	Mucositis		QT=40 RT=30	N=70 QT: reducción significativa incidencia y severidad mucositis a los 14 días ($p<0,03$) y 21 días ($p<0,04$) a la 1 semana de seguimiento ($p<0,02$) RT: no hubo diferencias en incidencia y severidad.
Cheng et al, 2003	Aleatorizado, prospectivo, cruzado	-CHX -Bencidamina	Mucositis WHO	Basal (día 1 de QT) 21 días. 2 años	QT Niños	N=40 La CHX es útil en paliar los síntomas de mucositis, el dolor y los problemas al tragar ($p<0,05$)
Cheng et al, 2004	Aleatorizado, cruzado	-CHX -Bencidamina	Mucositis		QT Niños	N=34 Escoror: mayor con Bencidamina. Sabor: igual aceptado. Percepción mucositis: mayor reducción CHX.
Soares et al, 2011	Serie de Casos	Digluconato CHX 0,12%	Mucositis		QT Niños	N=17 Reduce la Mucositis
Cheng et al, 2002	RCT	CHX 0,2% + suero salino+ IHO Control	Mucositis	Basal, 2 veces por semana durante 3 semanas	QT niños	N= 14 CHX: Reduce incidencia y severidad de mucositis
Cheng et al, 2001	RCT	Test: N=21 CHX 0,12% + IHO + 0,9% suero salino (4 meses) Control: N=21 4 meses	Mucositis	8 meses. Basal, 2 veces por semana durante 3 semanas	QT Niños	N=42 CHX: Reduce incidencia y severidad de mucositis
Costa et al, 2003	RCT	CHX 0,12% Placebo	Mucositis	7 meses. Examen diario	Leucemia, QT Niños	N= 14 CHX: disminuye incidencia mucositis ($p<0,05$)
Rutkauskas et al, 1993	RCT, doble ciego	CHX 0,12% (15cc, 30s, 2 veces al día) Control	Mucositis	4 semanas	QT Trasplante médula ósea	CHX: Reduce incidencia y severidad de mucositis

Tabla 7. Abreviaturas, RCT: ensayo clínico aleatorizado; CHX: Clorhexidina; WHO: Organización Mundial de la Salud; QT: quimioterapia; RT: Radioterapia; N: número pacientes; IHO: instrucciones de higiene oral.

Tabla 8. Resumen de los estudios en los que no se observan beneficios en la mucositis oral mediante el empleo de clorhexidina en pacientes oncológicos.

Artículo	Estudio	Tratamiento	Variable/Escala empleada	Visitas Duración	Criterios inclusión	Nº Pacientes Resultado
Samaranayake et al., 1988	Aleatorizado, Controlado, Prospectivo	-CHX -Bencidamina	Mucositis	6 semanas	RT	No diferencias
Spijkervet et al., 1989	RCT, doble ciego	-CHX 0,1% (4 veces / día) -Placebo	Mucositis		RT	N=30 No hubo diferencias
Weisdorf et al., 1989	RCT, doble ciego	-Gluconato CHX 0,12% -Placebo	Mucositis	35 días	TMO y QT Adultos y niños	N=100 No diferencias. CHX: reduce IP
Wahlin et al., 1989	Aleatorizado Controlado	CHX 0,12% (2 veces / día) Nada	Mucositis	35 días	QT Leucemia	N=28 No efectos
Ferretti et al., 1990	RCT, doble ciego, prospectivo	Digluconato CHX 0,12% (15 mL, 30 s, 3 veces al día) -Placebo	Mucositis (Índice Mucositis Modificado)		QT (n=40) RT (n=30)	N=70 QT: reducción y severidad. RT: no hubo diferencias
Epstein et al., 1992	Aleatorizado Controlado	-CHX 0,2% / 15 mL -Nistatina (100,000U / mL / 15mL -Solución salina 15mL 1min/4veces/día	Mucositis Describen una escala	Semanal	Leucemia -TMO y QT + RT total cuerpo Adultos	N=86 No diferencias
Foote et al., 1994	Aleatorizado, controlado	CHX Nistatina	Mucositis		RT	N=52 CHX: mayor incidencia y severidad
Dodd et al., 1996	RCT doble ciego	-CHX 0,12% -Placebo (agua)	Mucositis (Guía de valoración oral [OAG] por enfermeras)	3 ciclos	QT	N=23 No hubo diferencias
Dodd et al., 2000	Aleatorizado, doble ciego	-CHX con alcohol -Enjuague mágico (lidocaína+Benadril+Maalox®) -Bicarbonato sódico 20 mL / 20 s	Mucositis (Guía de valoración oral [OAG] por enfermeras)	- Inicial (enfermera) - Teléfono: informa el paciente	QT Adultos	N=86 No hubo reducción con ningún tratamiento
Pitten et al., 2003	RCT, doble ciego	-CHX (0,3%) -Fluoruro estañoso (3veces al día, 30 s)	Mucositis		QT	N=47 CHX: No cambios
Potting et al., 2006	Revisión sistemática	CHX Povidona-Iodada Bicarbonato sódico Manzanilla	Mucositis		QT	CHX no beneficios clínicos
Cheng et al., 2006	RCT, doble ciego, prospectivo	-CHX 0,2% -Bencidamina 0,15%	Mucositis WHO	Basal Hasta finalizar tratamiento 2 veces / semana	RT Cáncer cabeza y cuello	N=14 Bencidamina: más eficaz
Madan et al., 2008	RCT	-CHX 0,12% sin alcohol -Povidona iodada al 1% -Bicarbonato sódico 10 mL, 2 veces al día durante 6 semanas	Mucositis WHO	Basal Semanalmente hasta 6 semanas	RT Cáncer cabeza y cuello	N=76 Povidona iodada: más eficaz
Raether et al., 1989	RCT, Doble ciego	CHX 0,12% 3 veces al día, 15 mL, 30 s Control	Mucositis	35 días. 2 veces a la semana.	QT TMO Niños	N=47 No diferencias severidad

Tabla 8: Abreviaturas, RCT: ensayo clínico aleatorizado; CHX: clorhexidina; WHO: Organización Mundial Salud; QT: quimioterapia; RT: radioterapia; IP: índice de placa; N: número de pacientes; TMO: Trasplante médula ósea.

Tabla 9. Guía para la práctica clínica de la mucositis oral.

Recomendaciones a favor de una intervención: (Nivel Evidencia I o II)	Recomendaciones en contra de una intervención: (Nivel de evidencia I o II)
<ul style="list-style-type: none"> - 30 min de crioterapia oral para la prevención de la mucositis oral en pacientes que reciben QT con bolos 5-fluoracil (II) - Factor-1 de crecimiento queratinocito recombinante humano (KCF-1), Palifermin® para prevenir la mucositis oral (dosis de 60µg / Kg /día durante 3 días antes del tratamiento condicionante y durante 3 días después del trasplante) en pacientes que reciben altas dosis de QT e irradiación total del cuerpo, después del trasplante de células madre autólogos, para tumores malignos hematológicos. (II) - Laser a baja intensidad (longitud de onda 650nm, energía 40mW, a 2 J / cm²) para prevenir la mucositis oral en pacientes que reciben HSCT condicionado con altas dosis de QT, con o sin irradiación total de cuerpo (II). - Analgesia controlada por el paciente con morfina para tratar el dolor por mucositis oral en pacientes con HSCT (II). - Bencidamina enjuague para prevenir la mucositis en pacientes con cáncer de cabeza y cuello que reciben dosis moderadas de RT (< 50 Gy) sin QT concomitante. 	<ul style="list-style-type: none"> - PTA (Polimixina, Tobramicina, Anfotericina B) y BCoG (Bacitracina, Clotrimazol, Gentamicina) pastillas antimicrobianas y PTA pasta no deben ser empleados para prevenir la mucositis oral en pacientes que reciben RT cáncer cabeza y cuello (II). - Isegran enjuague antimicrobiano no debe ser empleado para prevenir la mucositis oral en pacientes que reciben altas dosis de QT con o sin irradiación total de cuerpo, para HSCT (II) o pacientes que reciben RT o QT concomitante para cáncer cabeza y cuello. - Sulcrafato enjuague no debe ser empleado para prevenir la mucositis oral en pacientes que reciben QT para cáncer (I) o pacientes que reciben RT (I) o QT concomitante (II) para cáncer cabeza y cuello. - Sulcrafato enjuague no debe ser empleado para tratar la mucositis oral en pacientes que reciben QT (I) o RT (II) para cáncer cabeza y cuello. - Glutamina intravenosa no debe ser empleada para prevenir la mucositis oral en pacientes con altas dosis de QT, con o sin irradiación total de cuerpo para HSCT (II)
Sugerencias a favor de una intervención: (Evidencia débil)	Sugerencias contra una intervención (Evidencia débil)
<ul style="list-style-type: none"> - Protocolos de cuidados orales para prevenir la mucositis oral en todos los grupos de edad y en todas las modalidades de tratamiento oncológico (III) - Crioterapia oral para prevenir la mucositis oral en pacientes que reciben altas dosis de mefalan , con o sin irradiación total de cuerpo, como condicionante para HSCT (III) - Laser a baja intensidad (longitud de onda 632.8nm) para prevenir la mucositis oral en pacientes bajo RT, con o sin QT, para cáncer de cabeza y cuello (III) - Fentanil transdérmico puede ser efectivo en tratar el dolor por mucositis oral en pacientes con QT convencional o a altas dosis, con o sin irradiación total de cuerpo (III) - 2% morfina enjuague para tratar el dolor por mucositis oral en pacientes con QT (III) - 0,5% doxepina enjuague puede ser efectivo en tratar el dolor por mucositis oral (IV) - Suplementos sistémicos de zinc (Via oral) pueden ser beneficiosos en prevenir la mucositis oral en pacientes con RT o QT (III) 	<ul style="list-style-type: none"> - CHX enjuague no debe ser empleada para prevenir la mucositis oral en pacientes que reciben RT para cáncer cabeza y cuello (III) - GM-CSF enjuague no debe ser empleado para prevenir la mucositis oral en pacientes que reciben altas dosis de QT durante trasplante células adre autógeno o alogénico (II) - Misoprosol enjuague no debe ser empleado para prevenir la mucositis oral en pacientes que reciben RT para cáncer cabeza y cuello (III) - Pentoxifilina sistémica, vía oral, no debe ser empleada para prevenir la mucositis oral en pacientes con trasplante de medula ósea (III) - Pilocarpina sistémica, vía oral, no debe ser empleada para prevenir la mucositis oral en pacientes con RT por cáncer cabeza y cuello (III) o en pacientes con altas dosis de QT, con o sin irradiación total de cuerpo para HSCT (II)

Tabla 9 (I) Evidencia obtenida de meta-análisis de estudios múltiples, bien diseñados, controlados; estudios aleatorizados con pocos errores falsos-positivos y falsos negativos; (II) Evidencia obtenida de al menos 1 estudio experimental bien diseñado, estudio aleatorizado con posibles errores: falsos-positivos y/o falsos-negativos (Bajo poder); (III) Evidencia obtenida de estudios bien diseñados, cuasi-experimental, no aleatorizados, controlado (un único control), comparación pretest-posttest, cohortes o series casos-controles. (IV) Evidencia obtenida de estudios bien diseñados, no experimentales, descriptivos, comparativos y correlacional y estudios de casos; (V) Evidencia obtenida de informes de casos y ejemplos clínicos (Lalla et al., 2014). Abreviaturas, QT: quimioterapia; RT: radioterapia; HSCT: trasplante de células madre hematopoyéticas; CHX: Clorhexidina; GM-CSF: factor estimulante de colonias granulocitos-macrófagos.

Tabla 10. Protocolo de los cuidados orales más apoyados por la evidencia científica.

ANTES	DURANTE	DESPUÉS
Valoración Multidisciplinar	Monitorización y manejo de los efectos adversos del tratamiento oncológico	Exámenes odontológicos regulares cada 3 meses
Examen Oral, clínico y radiográfico	Control del estado nutricional	
Instrucciones de Higiene Oral (Técnica de Bass, cepillo dental blando, higiene interdental y lingual, pasta dental fluorada); Información sobre los efectos secundarios derivados del tratamiento.	Mantener una higiene oral adecuada Enjuagues con CHX 0,12% sin alcohol	Mantener una higiene oral adecuada
Aplicación diaria de fluoruro sódico al 1,1% en cubetas	Aplicación diaria de fluoruro sódico al 1,1% en cubetas	Incremento en la incidencia de caries: - Enjuagues CHX - Productos fluorados
Profilaxis Supragingival y/o Raspado y Alisado Radicular	Evitar fumar y alcohol	Tratamiento dentales oportunos. Profilaxis y/o Raspado y Alisado Radicular
Tratamiento de caries, sustitución de obturaciones en mal estado	Sialometría y valoración pH salival	Obturación caries nuevas Endodoncia. Prótesis (esperar 3 meses)
Tratamiento endodóntico	Prevención Mucositis: Adecuada higiene oral, nutrición e hidratación. Evitar prótesis mal ajustadas, tabaco y alcohol. Crioterapia, KGF-1, enjuagues bencidamina Tratamiento Mucositis: Láser baja intensidad. Dolor: Analgesia con morfina controlada por el paciente	ORN: IMRT. HBO parece reducir el riesgo. HBO antes de la cirugía (20 tratamientos diarios) Cirugía para eliminar el tejido necrótico, seguido de 10 tratamiento diarios con HBO
Ajuste Prótesis dental removibles	Infección Candida: Medicamentos total o parcialmente absorbidos por el tracto gastrointestinal (Fluconazol)	Implantes dentales: Esperar al menos 1 año post-RT y mayor tiempo de espera entre la 1ª y 2ª fase.
Sialometría y valoración pH salival	Xerostomía: información, adecuada nutrición, hidratación e higiene oral. IMRT. Estimulantes saliva (Pilocarpina), sustitutos de saliva	Hiposialia: Estimulantes saliva (Pilocarpina), sustitutos de saliva
Medición apertura bucal		Trismus: ejercicios mandibulares
Exodoncias de los dientes con mal pronóstico: atraumáticas, con cierre primario, 14 días antes del tratamiento oncológico. Analítica completa.	Evitar cualquier exodoncia o tratamiento quirúrgico	Exodoncias: HBO parece reducir riesgo de ORN

Tabla 10. Abreviaturas, CHX: Clorhexidina; HBO: oxígeno hiperbárico; ORN: Osteoradionecrosis; IMRT: radioterapia de intensidad modulada; KGF-1: factor crecimiento queratinocitos, CHX: clorhexidina.

11. RESUMEN EN INGLÉS

Management of oral complications following radiotherapy: randomized clinical trial and critical analysis

ABSTRACT

Introduction: Head and neck cancer is a major health problem all over the world. Its incidence has increased and late presentation is a growing concern. The three most common treatment options are surgery, radiotherapy (RT) and chemotherapy (CTx).

Radiation therapy consists in exposing part or all of the body to primarily or secondarily ionizing energy with the aim of destroying cancer cells. RT acts through free radicals that directly and indirectly damage the DNA of cells within the cancer, causing both lethal and sublethal lesions, the latter of which being amenable to repair. Two types of RT are commonly used to treat head and neck cancer:

1) External RT: Radiation is generated and emitted by particle accelerators capable of administering high precision treatment. This type of RT is known as *conformal radiation therapy*.

2) Internal RT: Radiation is administered via radioactive isotopes, the most common of which is iridium¹⁹². Treatment is applied in two phases: surgical and radioactive.

These therapies usually result in successful eradication of the tumor, although they also tend to negatively impact the healthy structures in the area. Oral complications of RT can be classified into acute and late complications:

- *Acute* side effects normally occur as a result of the direct toxic effects of treatment (surgery, RT or CTx) and they persist throughout the duration of treatment, although they tend to resolve within the first few weeks after completion. They may affect patients' quality of life and cause deferral of oncologic treatment.

- *Late* or *chronic* effects normally occur once treatment has been completed and their nature depends on the organ affected.

Oral complications following radiation therapy are well documented and include: oral mucositis, dysphagia, dysgeusia, xerostomia, dental caries, trismus, infections, osteoradionecrosis.

Oral mucositis is one of the most significant and dose-limiting complications of cancer therapy. It presents as erythema or ulceration across the oral mucosa. It is a painful condition that requires use of opioid analgesics and affects food intake and quality of life. Severe mucositis may warrant reduction or even discontinuation of radiotherapy, which could negatively impact prognosis. The condition is also associated with a significant economic burden given the costs involved in symptom management, nutritional support, management of secondary infection and hospitalization. Oral microflora is thought to be a modulating factor in mucositis as it may colonize ulcerative lesions and thus aggravate their severity.

A variety of procedures have been described for the treatment of mucositis. The different studies carried out reflect that their quality is variable and the results they achieve contradictory. Chlorhexidine (CHX) is the most widely studied and effective antimicrobial, antibacterial and plaque-disrupting agent, and has demonstrated substantivity of over 12 hours. It acts against both gram-positive and gram-negative bacteria as well as against fungi, yeasts and viruses (human immunodeficiency virus and hepatitis B virus). Use of CHX in patients under radiotherapy treatment may be beneficial as it may reduce the impact of oral microflora, diminish the symptoms related with oncologic treatment and prevent infection.

Objectives. The purpose of this series of studies was to determine the clinical (Study 1) and microbiological (Study 2) effect of a mouthwash containing 0.12% CHX and 0.05% cetylpyridinium chloride (CPC), formulated without alcohol, on preventing oral complications associated with radiotherapy in patients with head and neck cancer. Another goal of

this paper is to analyze, in the light of scientific evidence, the oral care protocols followed by different hospitals in the Madrid region with respect to head and neck cancer patients receiving radiotherapy and provide scientifically rigorous recommendations (Study 3).

Materials and methods. To achieve the goals pursued by Studies 1 and 2, a randomized clinical study was performed, which evaluated 36 patients that were assigned to either of two groups: a treatment group receiving the mouthwash and a placebo group. Clinical (mucositis, plaque index and gingival index, stimulated salivary flow and salivary pH) and microbiological (*Candida* spp. detection in lingual and buccal mucosa samples; culture-based estimation of total bacterial load; and identification of periodontal pathogens in the subgingival area) variables were evaluated at three visits (baseline, day 14 and day 28). To achieve the goals of Study 3, nine university hospitals from the Madrid region were asked to respond to a questionnaire on the standards of oral care provided by their Oncology Department. The answers received were duly classified and analyzed. A web search was subsequently carried out in order to identify the most scientifically rigorous articles on the control of radiation-induced oral complications.

Results. At a clinical level, Study 1 showed an increase in the extent and severity of mucositis in both groups, without any significant differences between them. Nonetheless, at two weeks, the placebo group showed a greater mean increase (1.81) than the treatment group (1.20). Between weeks 2 and 4, stimulated salivary flow showed a statistically significant greater decrease in the treatment group ($p = 0.02$), although salivary pH remained statistically significantly less acid ($p = 0.003$). At a microbiological level, Study 2 revealed a reduced presence of *Candida* spp. in mucosal samples from baseline to week 4 ($p = 0.05$) and from week 2 to week 4 ($p = 0.09$) in the treatment group, which approaches statistical significance. The reduction was not statistically significant in the lingual samples. Total bacterial load declined in both groups, with no statistically

significant differences. At the subgingival level, the treatment group showed a statistically significant reduction in the detection frequency of *P. gingivalis* (p=0.023), *P. intermedia* (p=0.023), *C. rectus* (p=0.031) and *E. corrodens* (p=0.034). In Study 3, eight of the nine hospitals responded to the questionnaire. The information provided was tabulated and compared. All recommendations were analyzed to determine their degree of scientific evidence through a search in the Medline and Cochrane databases.

Conclusions. The results obtained by our analysis seem to suggest that use of the mouthwash containing 0.12% CHX and 0.05% CPC, formulated without alcohol, during radiotherapy treatment is beneficial for some clinical and microbiological parameters (Studies 1 and 2). The results of Study 3 indicate that the recommendations provided by the participating hospitals were manifold and some of them scientifically unfounded. Scientific evidence suggests the need to carry out a multidisciplinary evaluation and provide adequate support before, during and after radiotherapy treatment, applying the most appropriate measures to deal with any complications that may arise. It should, nevertheless, be noted that this analysis presents with limitations derived essentially from the reduced size of our sample.